Über die N-Methylolverbindungen einiger Oxysäureamide

und über

Derivate der p.-Chinolinkarbonsäure und Kampfokarbonsäure

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät der kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Richard Feibelmann
aus Kandel (Pfalz).

Nördlingen 1907
C. H. Beck'sche Buchdruckerei

Über die N-Methylolverbindungen einiger Oxysäureamide

und über

Derivate der p.-Chinolinkarbonsäure und Kampfokarbonsäure

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät der kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

vorgelegt von

Richard Feibelmann
aus Kandel (Pfalz).

Nördlingen 1907
C. H. Beck'sche Buchdruckerei

Meiner lieben Mutter und dem
Andenken meines seligen Vaters

Vorliegende im chemischen Laboratorium des Staates in München ausgeführte Arbeit entstand auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. A. Einhorn, dem ich für seine anregende und liebenswürdige Unterstützung auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank ausspreche. Ebenso bin ich Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf Ritter von Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse zu Dank verpflichtet.

Inhalt.

	Seite
A. Theoretischer Teil	1
I. Einleitung	1
II. Methylolverbindungen einiger Oxysäureamide und Derivate	8
1. N-Methylol-Laktamid	8
2. N-Dimethylol-Tartramid	11
3. N-Trimethylol-Citramid	14
4. N-Methylol-Mandelsäureamid	18
III. Derivate der p.-Chinolinkarbonsäure	23
IV. Derivate der Kampfokarbonsäure	29
B. Experimenteller Teil	38
I. Darstellung der N-Methylolverbindungen der Oxysäureamide und ihrer Derivate	38
II. Darstellung der Derivate der p.-Chinolinkarbonsäure	51
III. Darstellung der Derivate der Kampfokarbonsäure	59
IV. Anhang: Darstellung des Kampfersäuredimethylesters	65
Darstellung der Citrodiaminsäure	66

A. Theoretischer Teil.

I.

Einleitung.

Die umfassenden Untersuchungen Einhorns und seiner Mitarbeiter über die „N-Methylolverbindungen der Säureamide“ [1]) haben ergeben, daß die Reaktion zwischen Säureamid und Formaldehyd in dem Sinne

$$R-CO-NH_2 + CH_2O = R-CO-NH-CH_2OH$$

bei Gegenwart alkalischer Kondensationsmittel eine ganz allgemeine ist, und daß die entstehenden N-Methylolverbindungen keine losen Anlagerungsprodukte des Formaldehyds an die Amide sind, sondern den Charakter festgefügter, monomolekularer chemischer Individuen besitzen. Diese Verbindungen sind nun nicht nur insoferne interessant, als sie selbst wieder Kondensationen mit sekundären Aminen und aromatischen Körpern eingehen können, und zwar nach den Schemen

$$\text{I. } R-CO-NH-CH_2OH + NH\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix} = H_2O + R-CO-NH-CH_2-N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$$

$$\text{II. } R-CO-NH-CH_2OH + C_6H_6 = H_2O + R-CO-NH-CH_2-C_6H_5,$$

sondern sie haben auch die Tendenz, den nur lose gebundenen Formaldehyd durch verschiedenerlei Einwirkung wieder abzuspalten. Letztere Eigenschaft läßt im voraus vermuten, daß die N-Methylolverbindungen auf den lebenden tierischen Körper

[1]) Ann. d. Chem. **343** 207.

pharmakodynamisch in schätzenswerter Weise einwirken und vielleicht brauchbare Harn- und Darmantiseptika abgeben werden. Ist doch der Formaldehyd, was ja bei seiner ungemeinen Reaktionsfähigkeit[1]) fast selbstverständlich erscheint, ein energisches Antiseptikum und Desinfektionsmittel.

Freilich hat man erst über zwanzig Jahre nach A. W. Hofmanns Entdeckung dieses einfachsten Aldehyds (1867) seine starke antibakterielle Wirkung erkannt und praktisch zu verwerten gesucht. Die ersten Untersuchungen der physiologischen Wirkungen des Formaldehyds[2]) (1888) wurden mit dem wasserfreien, gasförmigen Aldehyd bewerkstelligt; später brachte die chemische Fabrik von Mercklin & Lösekann eine ca. 40%ige wässerige Lösung desselben als neues Desinfektionsmittel in den Handel, das in die Technik als Konservierungsmittel bald Eingang gefunden hat. Jedoch als „Arzneimittel" war der freie Formaldehyd nicht zu gebrauchen wegen der starken Reizerscheinungen, die er bei äußerer und innerer Anwendung zeigt. Deshalb ist es seit der Erkenntnis seiner antiseptischen Eigenschaften das Bestreben vieler Chemiker gewesen, den Formaldehyd in Verbindungen überzuführen oder in eine Form zu bringen, aus welcher er sich im Organismus wieder langsam regeneriert und so nur immer minimale Mengen desselben ihre Wirkung ausüben können, sodaß Reizerscheinungen möglichst ausgeschlossen werden.

Die erste für diesen Zweck modifizierte Form war der Paraformaldehyd, das Trioxymethylen, welches Aronson[3]) als Darmdesinfiziens bei Darmkatarrhen empfahl. Die Wirkung dieser in Wasser nahezu unlöslichen Verbindung von drei Mol. Formaldehyd soll auf der problematischen Annahme beruhen, daß im Organismus langsam gasförmiger Aldehyd abgespalten

---

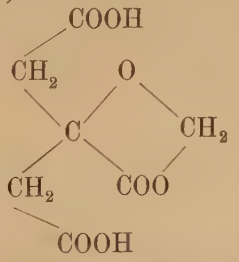
[1]) Über die mannigfache Verwendung des Formaldehyds zu Synthesen siehe Inaug.Diss. von Szelinsky, München 1904.

[2]) O. Löw, Physiologische Notizen über Formaldehyd; Berlioz und Trillet, Gaz. med. de Paris 1892, Compt. rend. CXV, 290.

[3]) „Über die antiseptischen Eigenschaften des polymerisierten Formaldehyds und die innerliche Anwendung desselben." Vortrag, Berlin 1894.

wird. Heute existieren zahllose Formaldehydpräparate, welche den Formaldehyd in mehr oder weniger fester Bindung enthalten, deren Wirkungsgrad und Brauchbarkeit daher sehr verschieden ist.

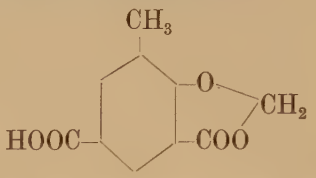
„Glutol", welches als Streupulver lange Zeit zur Desinfektion von Wunden diente, ist das Einwirkungsprodukt von Formaldehyd auf Gelatine, die dadurch wasserunlöslich wird.[1]) Mit Caseïn wurde eine ähnliche Substanz erhalten,[2]) und in gleicher Weise sind Verbindungen von Formaldehyd mit zahlreichen Kohlehydraten dargestellt worden, aus denen der Aldehyd langsam regeneriert wird. Zu den bekanntesten dieser Verbindungen zählen das von Classen empfohlene „Amyloform" und „Dextroform" (aus Stärke und Formaldehyd) und das in neuerer Zeit vielfach gelobte und gebrauchte „Formanint", welches in der Hauptsache aus Milchzucker, Menthol und Formaldehyd besteht und sogar als Ersatz für Urotropin (Hexamethylentetramin), dem Einwirkungsprodukt von Formaldehyd auf Ammoniak, in Betracht kommt, welches bis jetzt als der wichtigste Formaldehydträger des Arzneischatzes zu gelten hat. Eine andere Verbindung, die namentlich auch in der Therapie der Gicht neben Urotropin eine ziemlich große Rolle spielte, ist das „Citarin", eine Anhydromethylenzitronensäure, die entsteht, wenn man auf Zitronensäure Paraformaldehyd in der Hitze einwirken läßt,[3])



sowie deren Hexamethylentetraminsalz, das als „Helmitol" im Handel verkehrt. Die esterartig gebundene Methylengruppe

[1]) Schleich, Therap. Monatsh. 1896 Nr. 1, 2 und 5.
[2]) Doyen (Paris), DRP. 139907.
[3]) DRP. 129255; Chem. Zentralbl. 1902, I, 738.

wird im tierischen Körper als CH_2O abgespalten; ebenso verhält sich die Methylenoxyuvitinsäure[1])



sowie das jüngst von Bayer & Co. in den Handel gebrachte „Novaspirin", der Disalicylsäureester der Methylenzitronensäure, und eine Menge anderer Verbindungen, die anzuführen hier zu weit führen würde.

Es waren also neben den chemischen wesentlich pharmakologische Interessen, welche Einhorn veranlaßten, das Gebiet der N-Methylolverbindungen einer systematischen Bearbeitung zu unterziehen. Nachdem bereits bei einer Reihe von Säureamiden:[2]) Benzamid, Salicylamid, Formamid, Acetamid, Isovaleramid, Diäthylacetamid, Diäthylmalonamid, Succinamid, den Amiden einiger Halogenfettsäuren die entsprechenden N-Methylolverbindungen auf ihre antibakteriellen Wirkungen untersucht worden sind, ohne jedoch einem als brauchbares Arzneimittel in Betracht kommenden Körper begegnet zu sein — von der Firma Kalle & Co. wird zwar die Methylolverbindung des Acetamids unter dem Namen „Formicin" als Antiseptikum in den Handel gebracht — fiel mir die Aufgabe zu, die N-Methylolverbindungen der Amide ein- und mehrbasischer Oxysäuren, sowie der p. Chinolinkarbonsäure und Camphokarbonsäure darzustellen, um deren pharmakologisches Verhalten kennen zu lernen.

Um eine klare Übersicht über das Arbeitsgebiet zu geben, seien hier die wichtigsten Eigenschaften der N-Methylolverbindungen der Säureamide, soweit sie bis jetzt erforscht sind, kurz zusammengefaßt:

1. Alle Säureamide, auch die der mehrbasischen Säuren,

[1]) DRP. 158716.

[2]) Ann. d. Chem. **343** 223 ff.

verbinden sich mit Formaldehyd bei Gegenwart alkalischer Kondensationsmittel zu Verbindungen vom Typus

$$R-CO-NH-CH_2OH, \text{ resp. } R\begin{cases}CO-NH-CH_2OH\\CO-NH-CH_2OH.\end{cases}$$

Bei N-alkylierten Amiden ist diese Kondensation bis jetzt nicht gelungen. Es war z. B. nicht möglich, aus Benzäthylamid und Formaldehyd zur Verbindung

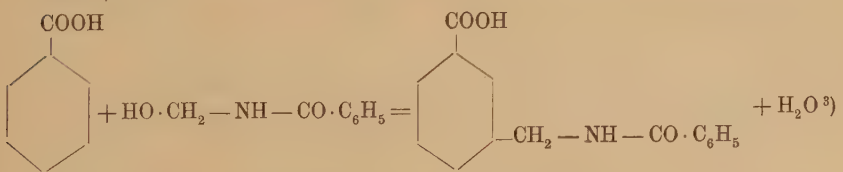
$$C_6H_5-CO-N\begin{cases}C_2H_5\\CH_2OH\end{cases}$$ [1])

zu gelangen.

2. Die N-Methylolverbindungen geben ausnahmslos in der Wärme, entweder beim trockenen Erhitzen oder beim Eindampfen ihrer Lösungen, Formaldehyd ab, wobei entweder die Amide zurückgebildet werden, oder Methylenbis- oder kompliziertere Verbindungen entstehen.

3. Die N-Methylolverbindungen sind keine losen Anlagerungsprodukte von Formaldehyd an die Amide, sondern sie sind wirkliche Kondensationsprodukte, was einwandfrei dadurch nachgewiesen wurde, daß es gelang, den Rest $-CH_2OH$ zur Formylgruppe $-CHO$ zu oxydieren.[2]) Schon das Verhalten gegen Tollenssche Silberlösung, aus der nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit Silber niedergeschlagen wird, zeigt, daß die Methylolverbindungen keinen freien Formaldehyd enthalten.

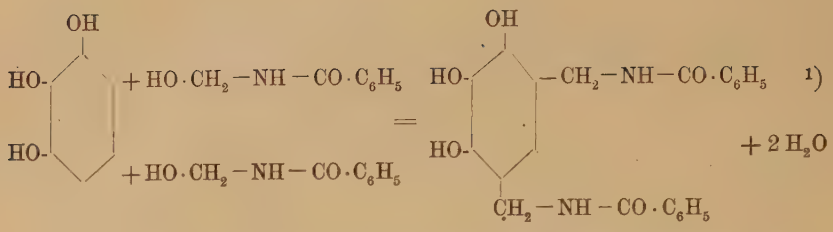
4. Die Gruppe $-CH_2OH$ aller N-Methylolverbindungen ist selbst wieder kondensationsfähig mit dem Benzolkern, wobei letzterer an einer oder mehreren Stellen substituiert werden kann; z. B.



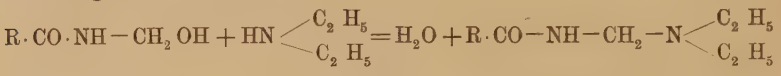
[1]) Einhorn und Szelinsky, Ann. d. Chem. **343** 218.

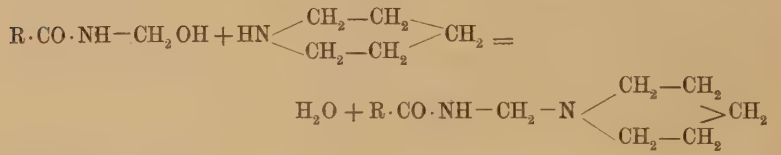
[2]) Einhorn und Szelinsky, Ann. d. Chem. **343** 227 und Einhorn und Mauermeyer, ibid. **343** 283.

[3]) Einhorn und Szelinsky, Ann. d. Chem. **343** 251.



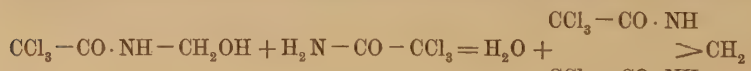
5. Die N-Methylolverbindungen sind ohne Ausnahme befähigt, mit sekundären Aminen salzbildende basische Verbindungen zu liefern:



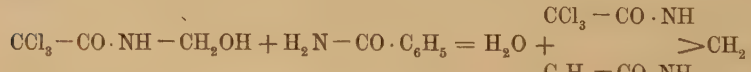


Diese Basen kann man auch direkt aus molekularen Mengen von Amid, Formaldehyd und sekundärer Base darstellen.

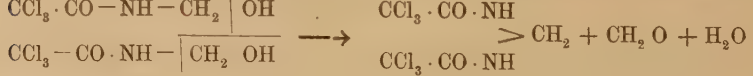
6. Die N-Methylolverbindungen der Säureamide lassen sich zuweilen mit den Säureamiden selbst zu diacylierten Methylendiaminen oder Methylenbisverbindungen kondensieren:



oder



7. Durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf manche Methylolverbindungen entstehen unter Abspaltung von CH_2O und H_2O im Sinne folgender Gleichung Methylenbisverbindungen:



[1]) Einhorn und Szelinsky, Ann. d. Chem. **343** 237.

Diese Verbindung kann man durch Kalilauge leicht zum freien Methylendiamin, $NH_2—CH_2—NH_2$, verseifen, welches jedoch nur in alkalischer Lösung existenzfähig ist.[1]) Allerdings ist diese Verseifung bis jetzt nur auf dies eine Beispiel beschränkt.

Durch meine Untersuchungen sind diesen Eigenschaften noch die beiden folgenden anzugliedern:

8. Viele N-Methylolverbindungen lassen sich benzoylieren:

$$R—CO—NH—CH_2—OH + Cl—CO—C_6H_5 = HCl + R—CO—NH—CH_2—O\text{-}CO—C_6H_5$$

9. Manche Säureamide sind befähigt, Methylolverbindungen zu bilden, welche an einem N-Atom zwei Formaldehydreste tragen:

$$R—CO—NH_2 + 2\,CH_2O = R—CO—N\begin{matrix}CH_2\,OH\\CH_2\,OH\end{matrix}$$

Dies sind im wesentlichen die Eigenschaften, denen man bei der Bearbeitung der N-Methylolverbindungen der Säureamide begegnet.

Da nun vorliegende Arbeit, wie erwähnt, hauptsächlich die Darstellung pharmakologisch wirksamer Substanzen zum Ziele hatte, so werden wir bei den zu beschreibenden Verbindungen nicht auf alle angeführten Fähigkeiten stoßen, sondern nur jene werden uns begegnen, die pharmakologisches Interesse zu bieten geeignet sind. Es wird sich hierbei natürlich in erster Linie darum handeln, neue Methylolverbindungen kennen zu lernen, bei denen namentlich die Tendenz zur Formaldehydabspaltung sehr ausgeprägt ist, und die den Aldehyd daher in möglichst großer Menge an den lebenden Organismus abgeben können. Es leuchtet von vornherein ein, daß diesen Zweck die N-Methylolverbindungen der Amide mehrbasischer Säuren besser erfüllen werden, als die einbasischer, weil erstere ja mindestens doppelt so viel Formaldehyd enthalten als letztere und deswegen auch doppelt so viel CH_2O dem Organismus liefern können. In der Tat hat die vergleichende physiologische Untersuchung gezeigt, daß bei interner

[1]) Einhorn und Mauermeyer, Ann. d. Chem. **343** 306.

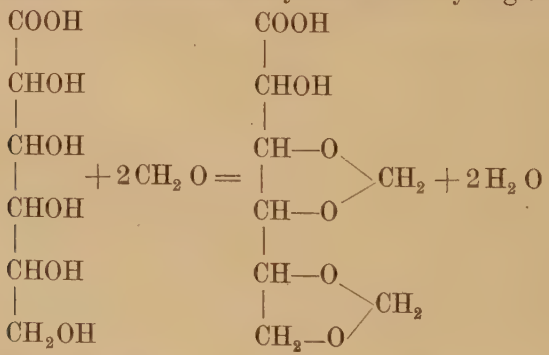
Darreichung des später zu beschreibenden N-Dimethyloltartramids, welches zwei Formaldehydreste enthält, im Urin sich bedeutend mehr Formaldehyd vorfindet als bei allen früher dargestellen und auf diese Fähigkeit hin untersuchten Methylolverbindungen einbasischer Säureamide.

II.

N-Methylolverbindungen einiger Oxysäureamide.

1. N-Methylol-Laktamid.

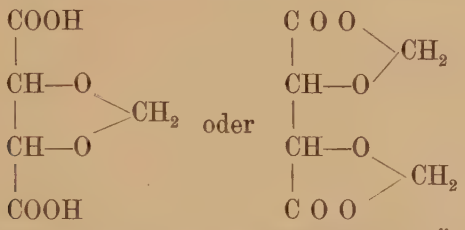
Als die Bearbeitung der folgenden Methylolverbindungen in Angriff genommen wurde, war es durchaus nicht selbstverständlich, daß die Oxysäureamide sich gegenüber Formaldehyd ebenso verhalten würden wie die gewöhnlichen Amide; denn bei der großen Reaktionsfähigkeit dieses Aldehyds war zu erwarten, daß die Reaktion außer zur Bildung von N-Methylolverbindungen auch zu andern Kondensationsprodukten führen würde, deren Zustandekommen die alkoholischen Hydroxylgruppen veranlaßten, so daß ätherartige Verbindungen der Methylengruppe entstehen würden, ähnlich wie z. B. die Reaktion zwischen Kohlehydraten und Formaldehyd zur Bildung von Methylenverbindungen führt. So erhielt Tollens[1]) aus Glukonsäure und Formaldehyd die Dimethylenglukonsäure:



[1]) Ann. d. Chem. **292** 31—35 (1896) und **299** 335 (1898).

Auch Oxysäuren, die viel weniger Hydroxylgruppen besitzen, reagieren mit Formaldehyd unter Bildung von Methylenäthern, wie die Arbeiten von Lobry de Bruyn und Alberda van Ekenstein[1]) zeigten:

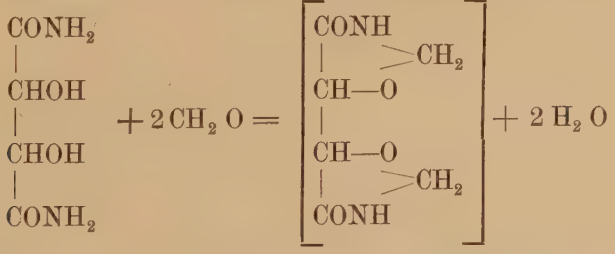
Wenn man auf Weinsäure Formaldehyd einwirken läßt, so kann sich die Reaktion in zweierlei Weise vollziehen; man gelangt entweder zu Monoformalweinsäure oder zu Diformalweinsäure:



Ähnliche Verbindungen sind aus Milchsäure, Äpfelsäure und Zitronensäure erhalten worden, deren letztere Methylenverbindung die anfangs erwähnte Anhydromethylenzitronensäure ist.

Auch ließ die Tatsache, daß Hippursäure sich mit Formaldehyd zu Methylenhippursäure von der Zusammensetzung

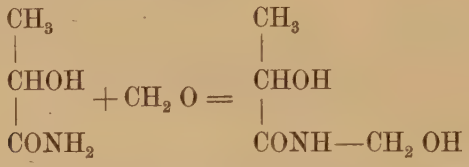
kondensiert[2]), leicht ähnliche Kondensationen der Oxysäureamide mit Formaldehyd erwarten, etwa folgendermaßen:



[1]) Rec. trav. chim. Pays-Bas. **21** 374 (1902) und **20** 331 (1901); Chem. Zentralbl. 1903, I, 137.

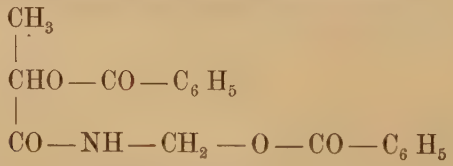
[2]) DRP. 148669; Chem. Zentralbl. 1904, I, 412.

Um nun den Verlauf der Reaktion zwischen Oxysäureamiden und Formaldehyd bei möglichst einfachen Verhältnissen festzustellen, wurde zunächst ein Säureamid mit einer Amidogruppe und einer Oxygruppe, das Laktamid, der Kondensation unterzogen, und es zeigte sich, daß das Oxysäureamid sich genau so verhält wie die gewöhnlichen Amide, indem die Oxygruppe intakt bleibt und die N-Methylolverbindung in guter Ausbeute sich bildet:



Benützt man zur Kondensation mehr als ein Molekül Formaldehyd, so gelangt man zum gleichen Körper. Das Laktamid ist also nicht fähig, eine Dimethylolverbindung zu bilden und verschließt auch seine alkoholische Hydroxylgruppe am α-Kohlenstoffatom der Einwirkung des Aldehyds.

Den Beweisen, daß die N-Methylolverbindungen wirkliche Kondensationsprodukte sind, konnte beim Methylollaktamid ein neuer hinzugefügt werden; nämlich der Körper läßt sich mit größter Leichtigkeit benzoylieren, wenn man zur Lösung in Pyridin zwei Moleküle Benzoylchlorid gibt. Es entsteht so der Dibenzoyläther des Methylollaktamids:

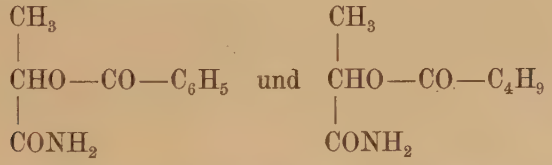


Die erste N-Methylolverbindung, welche Einhorn und Bischkopf in Händen hatten, das N-Methylolbenzamid, widerstand der Benzoylierung hartnäckig.

Die Erwartung, die an das Methylollaktamid in physiologischer Hinsicht als Darm- und Harnantiseptikum gestellt wurde, erfüllte sich nur in sehr geringem Grade. Im Harn eines

Kaninchens, dem das Präparat sowohl subcutan als per os gegeben wurde, konnte zwar eine erhebliche Menge Formaldehyd nachgewiesen werden, jedoch blieb die Produktion an Formaldehyd weit zurück hinter der Menge, die von der gleichen Gabe Urotropin geliefert wurde, sodaß die neue Verbindung für die praktische Verwendung nicht in Betracht kommt. Wie ich gleich vorausschicken möchte, ist diese Erfahrung mit allen bisher physiologisch untersuchten Methylolverbindungen gemacht worden, was um so eigentümlicher erscheint, als der Formaldehyd in diesen Verbindungen viel lockerer gebunden ist als im Hexamethylentetramin.

Auf Laktamid ließ ich ferner Benzoylchlorid und Isovalerylchlorid einwirken. In beiden Fällen erhält man die entsprechenden Acylverbindungen: [1])



von denen die letztere die Wirkung des ätherischen Baldrianöles zeigen sollte. Jedoch wirkt das Präparat hypnotisch zu gering, als daß es die Erregungszustände, wie sie nach Eingabe von Apomorphin und Campfer zustande kommen, beeinflußt oder gar unterdrückt.

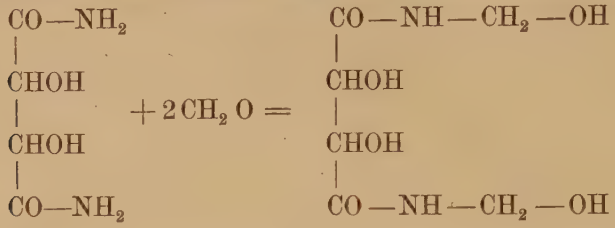
2. N-Dimethylol-Tartramid.

Nachdem am Laktamid festgestellt war, daß die Kondensation mit Formaldehyd in der gewöhnlichen Bahn der N-Methylolbildung verläuft, konnten die Amide zwei- und mehrbasischer Oxysäuren der Reaktion mit Formaldehyd unter-

[1]) Daß in diesen Verbindungen wirklich der Hydroxylwasserstoff durch die Benzoylgruppe substituiert wurde, konnte durch die Bildung der entsprechenden N-Methylolverbindungen wahrscheinlich gemacht werden (siehe Experimenteller Teil).

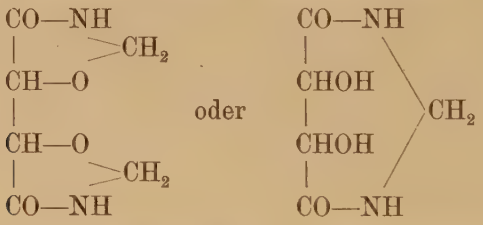
worfen werden, wozu die Amide der Wein- und Zitronensäure dienten.

N-Dimethyloltramid erhält man in fast quantitativer Ausbeute, wenn man auf Tartramid zwei Moleküle Formaldehyd bei Gegenwart von wenig Baryumhydrat einwirken läßt:



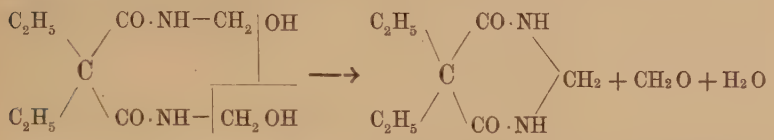
Die beiden Oxygruppen bleiben unangegriffen, auch wenn man mehr als zwei Moleküle Formaldehyd zur Reaktion verwendet. Auch konnte ich keinen Körper fassen, welcher der N-Tetramethylolverbindung entspräche.

Man sollte erwarten, daß das N-Dimethyloltartramid geneigt wäre, innere Anhydride, etwa in folgender Weise



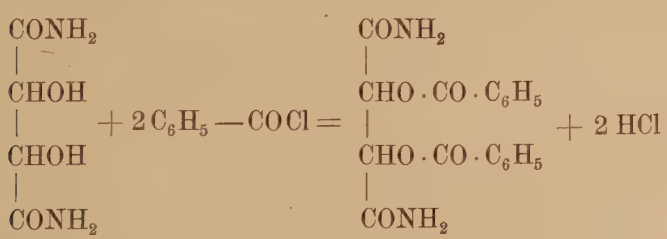
zu bilden, doch führten folgende Versuche zu keinem einheitlichen Körper. Läßt man das Dimethyloltartramid mehrere Stunden in konz. HCl gelöst stehen, so erhält man nach dem Verdunsten im Vakuum einen Sirup, der durch Reiben mit absolutem Alkohol zwar fest wird, sich jedoch nicht umkristallisieren läßt, da beim Verweilen an der Luft wieder Ölbildung stattfindet. Beim Erhitzen zersetzt sich die Substanz sehr schnell, ein Geruch nach Formaldehyd tritt dabei nicht auf. Ebenso negativ verliefen die Versuche, bei denen als wasserentziehende Mittel konz. Schwefelsäure oder Eisessig verwendet wurde.

Die Versuche von Spröngerts,[1]) der ein inneres Anhydrid des N-Dimethyloldiäthylmalonamids darstellen wollte, um zu einem Reduktionsprodukt der Diäthylbarbitursäure zu gelangen,



waren schon mißglückt, doch es schien nicht berechtigt, die Erfahrung bei der Malonsäure auf andere Säureabkömmlinge zu übertragen; bildet doch die Malonsäure mit so vielen Reaktionen eine Ausnahme der allgemeinen Regel.

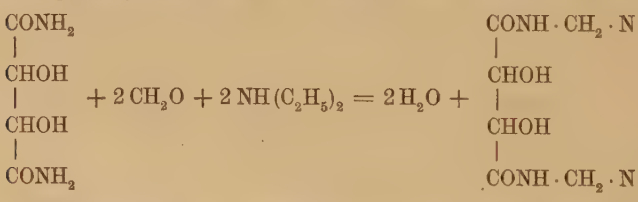
Auch widerstand das N-Dimethyloltartramid auffallenderweise der Benzoylierung, die beim N-Methylollaktamid so leicht gelang. Die Pyridinmethode mußte von vornherein ausscheiden, weil diese Methylolverbindung in Pyridin unlöslich ist; es blieben also nur wässerig-alkalische Kondensationsmittel zur Wahl, doch blieb ein Erfolg sowohl bei Verwendung von Natronlauge als auch von Soda und Bikarbonat aus, wofür vielleicht eine Erklärung darin zu erblicken ist, daß in diesem Falle Benzoylchlorid anhydridbildend wirkte und ein unentwirrbares Gemisch von Verbindungen entstanden ist. Es gelingt indessen leicht, das Tartramid selbst in die Dibenzoylverbindung zu verwandeln, wenn man das Amid in verdünntem NaOH löst und mit zwei Molekülen Benzoylchlorid schüttelt:



[1]) Dissertation, München 1905.

Was nun die pharmakologische Prüfung des N-Dimethyloltartramids betrifft, so erfüllte sich die Hoffnung, in Methylolverbindungen von Amiden mehrbasischer Säuren Substanzen zu besitzen, die bei interner Darreichung eine erhebliche Menge Formaldehyd an den Urin abgeben. So erwies sich unsere Verbindung als ein Präparat, das bedeutend mehr Formaldehyd (es enthält davon 28,8 %) dem Organismus zur Verfügung stellt, als alle bisher bekannten und physiologisch untersuchten Methylolverbindungen. Im Hinblick auf die einfache Darstellungsmethode und auf den angenehmen Geschmack — es schmeckt süß — wäre das Präparat für die Technik sehr brauchbar, doch ist es nicht imstande, mit dem mehrfach erwähnten Urotropin zu konkurrieren.

Die allgemeine Eigenschaft der N-Methylolverbindungen, sich mit sekundären Basen, wie Diäthylamin und Piperidin, zu Methylendiaminabkömmlingen zu kondensieren, ließ sich auch beim N-Dimethyloltartramid ausführen. Wenn man sowohl die fertige Methylolverbindung, als auch deren Komponenten — Amid und Formaldehyd — in berechneter Menge mit zwei Molekülen Diäthylamin in kochender alkoholischer Lösung reagieren läßt, so erhält man leicht die Base

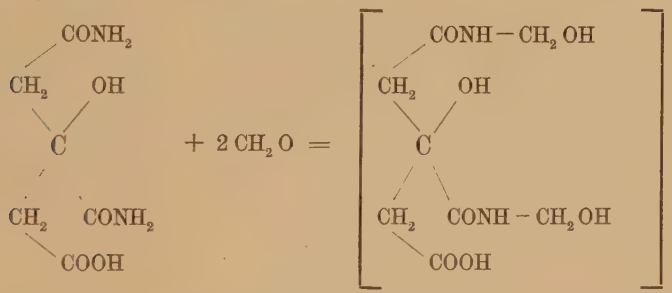


ein Öl, welches ein kristallisierendes Pikrat bildet. Andere Salze konnten nicht in fester Form erhalten werden.

3. N-Trimethylolcitramid.

Nachdem die ungenügende physiologische Wirksamkeit des Dimethyloltartramids festgestellt war, lenkte ich nichtsdestoweniger meine Aufmerksamkeit darauf, N-Methylolverbindungen von Amiden der Zitronensäure darzustellen. Ich

ging dabei von dem Gedanken aus, der dem anfangs erwähnten Helmitol, dem Hexamethylentetraminsalz der Anhydromethylenzitronensäure zugrunde liegt, d. h. ich wollte die Wirkung des Hexamethylentetramins unterstützen, indem ich es in eine Verbindung überzuführen gedachte, deren zweite Komponente für sich selbst schon befähigt wäre, Formaldehyd im Organismus abzuspalten und so die Wirkung der beiden Komponenten im Körper zu summieren. Jedoch waren meine Bemühungen, N-Methylolverbindungen von Zitronensäureamiden darzustellen, die noch eine oder zwei freie Karboxylgruppen besitzen, vergebens. Es stellte sich folgende Schwierigkeit in den Weg: Da die Kondensation z. B. von Zitrodiaminsäure [1]) mit



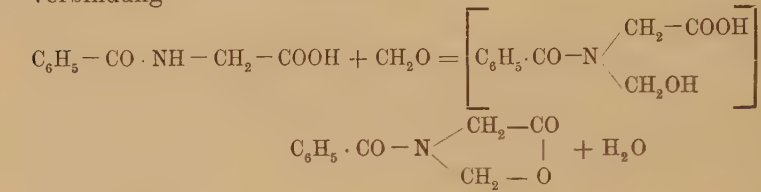
Formaldehyd, wie alle diese Kondensationen mit nur seltenen Ausnahmen [2]) in alkalischer Lösung vor sich gehen mußte, war man gezwungen, die sicher gebildete Methylolverbindung durch Säuren in Freiheit zu setzen. In saurer Lösung sind aber die Methylolverbindungen nicht beständig, da sie Formaldehyd und Wasser abspalten und in komplizierte Verbindungen übergehen. So ist es erklärlich, warum es nicht gelang, eine freie N-Methylolamidkarbonsäure darzustellen. Auch ist noch zu bedenken, daß höchstwahrscheinlich eine CH_2OH-Gruppe die freiwerdende Karboxylgruppe — denn dann ist ja die Lösung sauer — sofort für sich beanspruchen wird

[1]) Über die Darstellung der Zitrodiaminsäure siehe Experimenteller Teil, Anhang.

[2]) Einhorn, Ann. **343** 214.

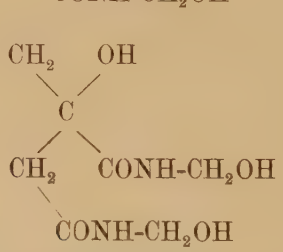
unter Anhydridbildung, sodaß der Hauptzweck (ein Hexamethylentetraminsalz darzustellen) vereitelt wäre.

Aus dem gleichen Grunde scheiterten wohl auch meine Bemühungen, die bei der Darstellung der sogenannten „Methylenhippursäure“ [1]) wahrscheinlich intermediär auftretende Methylolverbindung



zu erhalten.

Dieser Weg, der anfangs Aussicht bot, um zu sehr wirkungsvollen Formaldehydverbindungen zu gelangen, mußte daher leider aufgegeben werden. Doch versuchte ich noch, die Trimethylolverbindung des Triamids der Zitronensäure, des Zitramids, darzustellen, was nach mehreren vergeblichen Versuchen auch gelang. Die Darstellung dieser Methylolverbindung ist aber so umständlich und die Ausbeute so gering, daß sich die Darstellung



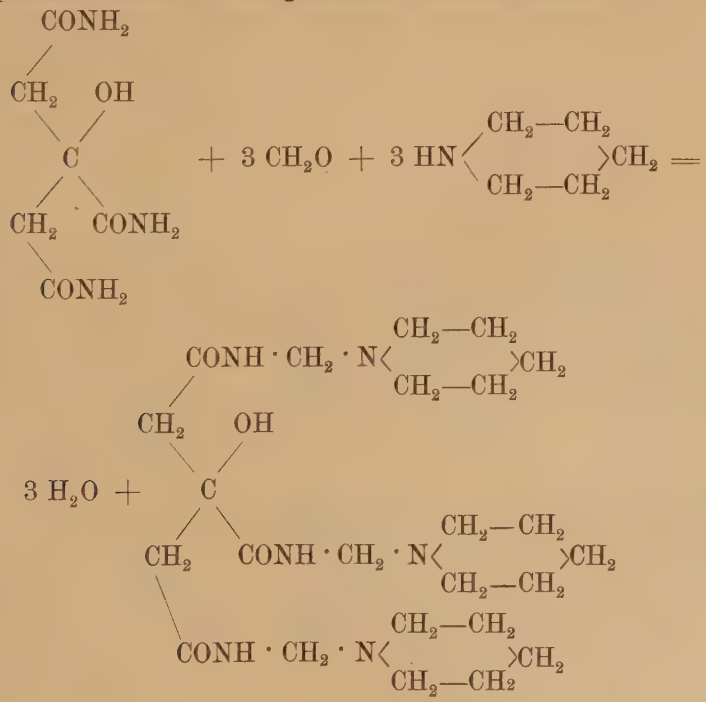
einer größeren Menge dieser Substanz zum Zwecke der pharmakologischen Prüfung nicht lohnte. Zweifellos würde dies Präparat dem tierischen Körper eine bedeutende Menge Formaldehyd zur Verfügung stellen.

Der Grund für die Schwierigkeit, diese Trimethylolverbindung darzustellen, liegt offenbar in den außerordentlich

[1]) DRP. 148669; Chem. Zentralbl. 1904, I, 412.

raschen intramolekularen Kondensationen, deren Mannigfaltigkeiten sich schon beim Anblick der Formel dem geistigen Auge darbieten. Sonderbarerweise tritt bei der Darstellung dieses Körpers eine Erscheinung auf, die noch bei keiner ähnlichen Kondensation beobachtet wurde: die anfangs vorhandene alkalische Reaktion infolge Zugabe von Ba $(OH)_2$ verschwindet bald, und man muß während des Auflösens von Citramid in der Formaldehydlösung öfters die Zugabe des Kondensationsmittels erneuern, um stets alkalische Reaktion zu haben.

Wenn man jedoch dafür sorgt, daß eine weitere Kondensation der Formaldehydreste ausgeschlossen bleibt, indem man sie in statu nascendi mit sekundären Basen, z. B. Piperidin verbindet, so erhält man das basische Reaktionsprodukt in quantitativer Ausbeute als einen Sirup, von welchem das Tripikrat in fester Form gewonnen werden konnte.



Versuche, Halogenhydrate oder andere Salze dieser Base darzustellen, mißlangen, da nur schmierige Produkte erhalten wurden.

Anhydridartige, ringförmige Verbindungen, die zu isolieren beim N-Dimethyloltartramid nicht gelangen, wurden auch vom Trimethylolcitramid ausgehend zu erhalten gesucht. Als 0,5 g der Methylolverbindung in rauchender HCl gelöst, die Lösung über Nacht stehen gelassen und dann im Exsikkator über Schwefelsäure und Ätznatron eingedunstet wurde, hinterblieb als Rückstand eine zähe Masse, die unter absolutem Alkohol fest wurde. Die rohe, farblose Substanz schmolz bei 225°—230° unter Zersetzung, nachdem sie sich rotgelb färbte. Da sie sich in keinem Mittel außer Wasser löste, konnte sie nicht umkristallisiert werden; zur Reinigung wurde daher der Körper nur mit Alkohol gewaschen und mehrere Tage im Vakuum getrocknet, bevor er analysiert wurde. Die Analysenresultate konnten indes keinen Aufschluß geben, was aus dem N-Trimethylol geworden ist. Wahrscheinlich lag ein Gemisch von mehreren Körpern vor. Beim Erhitzen im Röhrchen trat kein Formaldehydgeruch auf.

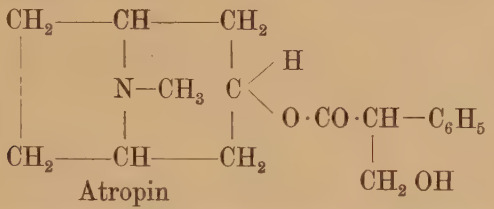
4. N-Methylolmandelsäureamid.

Das Interesse, das mich veranlaßte, das Mandelsäureamid in den Kreis meiner Untersuchungen zu ziehen, war weniger die Rücksicht auf seine N-Methylolverbindung als auf Derivate derselben, welche durch Kondensation mit Diäthylamin oder Piperidin entstehen. Inwiefern ein solches Interesse berechtigt war, mag aus dem Folgenden erhellen.

Die vergleichende Untersuchung der physiologischen Wirkungen des Atropins und der Tropeine, das sind die Säureester des Tropins, hat ergeben, daß, wie Atropin, nur solche Tropinester mydriatische Wirkung zu erzeugen vermögen, welche als Säurerest eine Verbindung von ganz bestimmtem Typus enthalten: nämlich eine aromatische Säure mit einem Hydroxyl in einer aliphatischen Seitenkette.

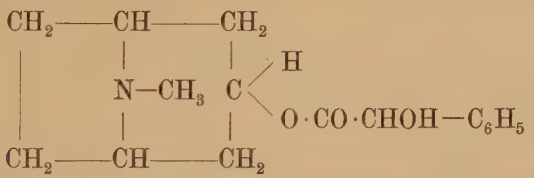
Auf Grund dieser Erkenntnis könnte man, von der Mandelsäure ausgehend, zu neuen mydriatisch wirkenden Körpern gelangen, wenn für das Zustandekommen dieser Wirkung der Tropinrest, der ja auch dem Kokain mydriatische Fähigkeit verleiht, nicht unbedingt erforderlich wäre, sondern durch andere basische Gruppen ersetzt werden könnte.

So sind in der Tat Mydriasis erzeugende Verbindungen bekannt, welche sich von Atropin durch folgende Veränderungen ableiten.



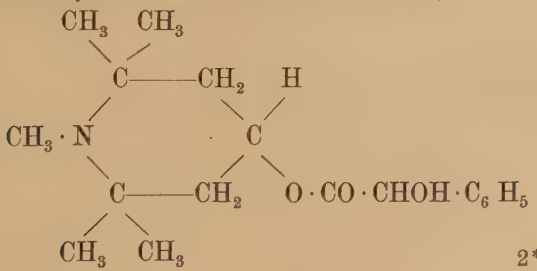
Atropin

Durch Ersatz des Tropasäurerestes durch den der strukturverwandten Mandelsäure erhält man das Mandelsäuretropein,



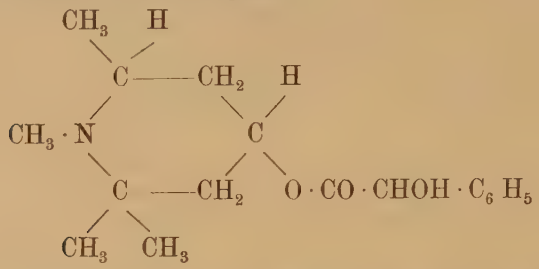
welches unter dem Namen „Homatropin“ ein sehr geschätztes Mydriatikum ist. Der Mandelsäureester des stereoisomeren ψ-Tropins ist jedoch unwirksam.

Emil Fischer substituierte auch noch den Tropinrest durch eine andere Piperidinbase, indem er den Mandelsäureester des Methyltriacetonalkamins darstellte,



eine racemische Verbindung, welche schwach mydriatische Eigenschaften besitzt.

Analoge Körper wurden von Harries[1]) durch Veresterung von Mandelsäure mit den stereoisomeren α- und β-Methylvinyldiacetonalkaminen dargestellt.



Während jedoch der vom α-Alkamin abstammende Körper vollkommen wirkungslos ist, zeigt das β-Derivat ausgesprochen mydriatische Wirkung,[1]) so daß es unter dem Namen „Euphtalmin“ als Mydriatikum Verwendung findet.

Um nun auf das oben genannte basische Derivat des N-Methylolmandelsäureamids zurückzukommen, sei erwähnt, daß ich von dem Gedanken ausging, ob nicht vielleicht der Typus eines Oxypiperidins, als dessen Abkömmlinge man Atropin und die andern erwähnten Mydriasis erzeugenden Verbindungen auffassen kann, für eine anästhesierende und mydriatische Wirkung entbehrlich sei, und man nicht zu gleich oder ähnlich wirkenden Stoffen gelangen könnte, wenn man einfach das Radikal einer aromatischen Alkoholsäure mit aliphatischem Hydroxyl auf irgend eine Weise mit einer Base verbinden würde.

Ein einfacher Weg nun, zu einer solchen Verbindung zu gelangen, war der, die N-Methylolverbindung des Mandelsäureamids mit Diäthylamin oder Piperidin nach der allgemeinen Methode zu kondensieren.

Die Methylolverbindung selbst entsteht sehr leicht durch Erwärmung molekularer Mengen Amid und Formaldehyd in wässeriger Lösung bei Gegenwart von wenig Ba $(OH)_2$.

[1]) Harries, Ber. d. D. Chem. Ges. **29**, 2731 (1896) und Ann. **296**, 332 (1897).

$$C_6H_5—CHOH—CONH_2 + CH_2O =$$
$$C_6H_5—CHOH—CO—NH—CH_2OH$$

Diese neue Verbindung zeigt die meisten Eigenschaften der Methylolverbindungen. Beim Erhitzen wird Formaldehyd abgespalten, durch Benzoylieren mittels der Pyridinmethode erhält man den Dibenzoyläther.

$$C_6H_5—CHOH—CO—NH—CH_2OH + 2\,C_6H_5—COCl =$$
$$C_6H_5—\underset{\displaystyle O—CO—C_6H_5}{\underset{|}{CH}}—CO—NH—\underset{\displaystyle O—CO—C_6H_5}{\underset{|}{CH_2}}$$

Die Kondensation mit sekundären Basen (Diäthylamin und Piperidin) verläuft sehr glatt; man braucht nur molekulare Mengen der Methylolverbindung und der Base, oder von Amid, Formaldehyd und Base in alkoholischer Lösung eine Stunde unter Rückfluß zu kochen, um in guter Ausbeute die neuen Basen

$$C_6H_5—CHOH—CONH\cdot CH_2—N(C_2H_5)_2 \text{ und}$$

$$C_6H_5—CHOH—CONH\cdot CH_2—N\begin{cases}CH_2—CH_2\\ \\ CH_2—CH_2\end{cases}\!\!>CH_2$$

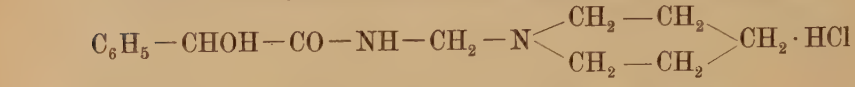
zu erhalten, deren Chlorhydrate in feinen, farblosen Nädelchen kristallisieren.

Die freien Basen haben verschiedenen Aggregatzustand: das Diäthylaminderivat ist ein farbloses Öl, während das Piperidinderivat einen in kleinen Nadeln kristallisierenden Körper darstellt.

Wir haben nun in diesen beiden Substanzen Körper vor uns, die durch die Umstände mit den mydriatisch wirkenden Tropeinen vergleichbar sind, daß sie eine aromatische Säure mit aliphatisch gebundenem Hydroxyl und eine Base enthalten, die sich aber dadurch von den Tropeinen unterscheiden, daß diese Base nicht vom Typus des Tropins ist, und daß sie nicht esterartig mit der Säure verbunden ist, sondern durch eine Methylamidogruppe (-NH—CH_2-). Wir haben also anstatt einen Säureester ein Säureamid, welcher Um-

stand insoferne von Vorteil sein kann, als die meisten Säureamide eine besondere Neigung zu gewissen Nervensubstanzen haben, was freilich oft eine erhöhte Giftigkeit des Moleküls zur Folge hat.

Das Chlorhydrat des Mandelsäurepiperidomethylamids



wurde einer eingehenden pharmakologischen Prüfung unterzogen, durch welche festgestellt wurde, daß das Präparat, in Substanz in den Konjunktivalsack eines Kaninchenauges gebracht, in der Tat nach fünf Minuten vollkommene Anästhesie der Kornea und Mydriasis mit reflektorischer Pupillenstarre bewirkt, mit geringer Reizung der Konjunktiva verbunden.

Wenn das Mandelsäurepiperidomethylamid diese Fähigkeiten auch nicht in dem Maße besitzt, daß es in der medizinischen Praxis verwendbar erscheinen könnte — es erweist sich resorpativ als zu giftig und die mydriatischen Wirkungen sind nicht anhaltend genug[1]) —, so ist durch die Tatsache aber, daß es überhaupt mydriatisch wirkt, ein neues Prinzip festgestellt:

Daß nämlich für eine Mydriasis erzeugende Verbindung der Typus eines Esters nicht unbedingt erforderlich ist, daß also die Esterbindung der Tropeine, resp. Oxypiperidinmandelsäureverbindungen kein bedingender Faktor bei dem Zustandekommen ihrer physiologischen Wirkungen ist.

Daraus ergeben sich nun für die Arzneimittelsynthese dieses Gebietes neue, mannigfaltige Möglichkeiten, indem die Komponente, welche mit dem Säurerest, dem „Toxophor“,[2]) verbunden werden soll, kein Alkohol zu sein braucht, sondern auch anderen Arten von Verbindungen angehören kann.

---

[1]) Privatmitteilung von Herrn Professor Einhorn.

[2]) Siehe Anmerkung 2 S. 23.

III.

Derivate der p.-Chinolinkarbonsäure.

In seiner Abhandlung „Über neue Arzneimittel“[1]) hat Einhorn die Fähigkeit des Kokains, lokale Anästhesie zu erzeugen, auf die Veresterung der Benzoesäure mit der im Ecgoninester enthaltenen Oxygruppe zurückgeführt und eine Bestätigung seiner Anschauungen darin gefunden, daß die einfachste Verbindung, welche die Benzoyl- und die Oxyalkylgruppe enthält, nämlich der Benzoesäuremethylester $C_6H_5-CO\,|\,OCH_3$ in der Tat vollkommene Anästhesie zu erzeugen vermag.[2])

Als infolgedessen viele Ester der aromatischen Säurereihe auf ihre lokal anästhesierende Wirkung geprüft wurden, ergab sich, daß die schmerzstillende Eigenschaft sehr verbreitet ist unter den Estern der aromatischen Säuren, sowie deren Abkömmlingen, wie ungesättigten Säuren, Alkoholsäuren, den Estern der Chinolinkarbonsäuren und vielen anderen. Naturgemäß ist jedoch diese Eigenschaft bei den einzelnen Estern in sehr verschiedenem Maße ausgeprägt. Günstig schien die anästhesierende Wirkung beim p.-Chinolinkarbonsäureester, doch zeigte er starke Reizerscheinungen.

---

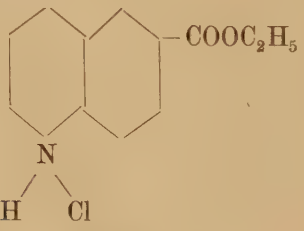
[1]) Einhorn, Ann. **311**, 26.

[2]) Paul Ehrlich erwähnt in seinem Vortrage: „Über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung“, den er im Verein für innere Medizin zu Frankfurt a. M. am 12. Dez. 1898 gehalten hat, daß man die Anschauungen Witts von den organischen Farbstoffen (Chromophore und Auxochrome) auch in einigen Fällen auf physiologisch wirksame Substanzen übertragen hat. „So stellt im Kokain der esterartig gebundene Benzoylrest ($CO-C_6H_5$) unzweifelhaft die anästhesiophore Gruppe dar, während das im basischen Komplex enthaltene tertiäre Amin ein Analogon der auxochromen Gruppe darstellt und deshalb als auxotox bezeichnet ist. In bester Übereinstimmung hiermit steht die Tatsache, daß das Kokain seine anästhesierenden Eigenschaften verliert, wenn durch Methylierung aus dem tertiären Amin eine quaternäre Ammoniumbase erzeugt wird.“ In unserem Falle des Benzoesäureesters wäre also der Benzoylrest die anästhesiophore, der Oxymethylrest die auxotoxe Gruppe.

Das Chinolin selbst hat schätzenswerte pharmakodynamische Eigenschaften. Es wirkt nach den Untersuchungen von Donath antiseptisch, antizymotisch und antipyretisch, aber schon in relativ kleinen Dosen erregt es sehr bald Kollaps, und seine hochgradige Giftigkeit verhindert die therapeutische Anwendung. Jedenfalls besitzen wir aber in dem Chinolin eine Atomzusammensetzung, welche geeignet ist, mit entsprechenden Variationen wohl brauchbare Arzneimittel abgeben zu können. In wie hohem Maße man die im Chinolinmolekül schlummernden physiologischen Wirkungen beleben und steigern kann, sehen wir an den vielen Substanzen, welche aus dem Chinolin teils durch Hydrierung, teils durch Substitution, oder durch beide Veränderungen zugleich, gewonnen wurden, und denen fast allen physiologische Fähigkeiten zukommen, sowohl für die Medizin brauchbare als unbrauchbare.[1])

Im Hinblick auf die anästhesierende Eigenschaft des p.-Chinolinkarbonsäureäthylesters wurde es meine Aufgabe, Versuche mit der p.-Chinolinkarbonsäure auszuführen, um möglicherweise zu Derivaten dieser Säure zu gelangen, welche die anästhetische Fähigkeit ihres Radikals genügend entwickelt zeigen, ohne aber die Reizwirkung des Esters zu besitzen.

Da in der chemischen Literatur noch keine Angaben über den p.-Chinolinkarbonsäureäthylester zu finden sind, so stellte ich denselben zum Zwecke seiner Beschreibung noch einmal dar; durch Veresterung der Säure oder deren Chlorhydrat mittels Alkohol und Salzsäure erhält man das Chlorhydrat des Äthylesters



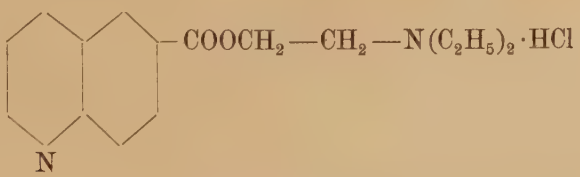
[1]) Fränkel, Arzneimittelsynthese, S. 195 ff.

als schön kristallisierten Körper vom Schmelzpunkt 210°. Das Chlorhydrat ist im Wasser sehr leicht löslich, reagiert sauer und brennt heftig auf der Zunge.

Der freie p.-Chinolinkarbonsäureester fällt aus der wässerigen Lösung des Chlorhydrates aus, wenn man die Lösung alkalisch macht. Er kristallisiert in verfilzten Nadeln, die bei 50° schmelzen. Die brennende Wirkung auf der Zunge hat er durch Wegnahme der Salzsäure nahezu verloren, ist aber dafür in Wasser unlöslich geworden.

Die unten beschriebenen Derivate der p.-Chinolinkarbonsäure gingen, wie schon erwähnt, aus dem Bestreben hervor, das „anästhesiophore“[1]) Radikal dieser Säure in Verbindungen überzuführen, welche die anästhetische Fähigkeit des p.-Chinolinkarbonsäureäthylesters in brauchbarem Maße entwickelt zeigen, und welche vor dem Ester den Vorzug der Reizlosigkeit und Wasserlöslichkeit besitzen.

Ein häufig angewandtes Prinzip, um letzteres zu erreichen, ist die Einführung basischer Gruppen, die meistens leicht lösliche Salze bilden, wodurch der ursprünglich unlösliche Träger der physiologischen Wirkung zur Lösung gebracht wird. Dieses Prinzip wurde auf den p.-Chinolinkarbonsäureäthylester angewandt, indem ein Wasserstoffatom der Äthylgruppe durch die Diäthylaminogruppe ersetzt und so der p.-Chinolinkarbonsäurediäthylaminoäthylester erhalten wurde, welcher als Monochlorhydrat



eine neutral reagierende, reizlos schmeckende, in Wasser leicht lösliche Substanz darstellt. Dieser basische Ester wurde

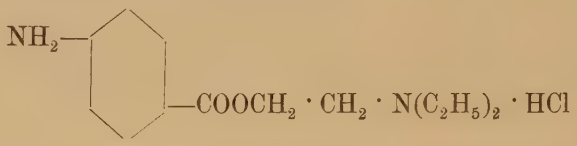
---

[1]) Siehe Anmerkung 2 auf S. 23.

gewonnen durch Veresterung der p.-Chinolinkarbonsäure mit Diäthylaminoäthanol.[1])

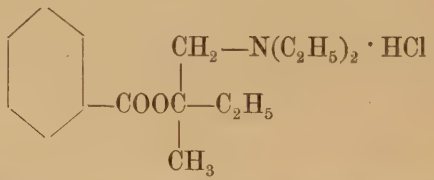
Über die physiologische Wirkung dieses Präparates liegen noch keine Angaben vor, da die Untersuchung zur Zeit noch nicht beendet ist.

In der modernen Arzneimittelsynthese ist das gleiche Verfahren schon oft, zum Teil mit überraschendem Erfolg angewandt worden. So gelang es Einhorn durch Einführung der Diäthylaminogruppe in den anästhesierenden p.-Amidobenzoesäureäthylester und durch Verwandlung der entstandenen Base in das Chlorhydrat



ein Lokalanästhetikum darzustellen, welches sich unter dem Namen „Novokain“[2]) ungemein schnell Eingang in die Chirurgie verschaffte, und welches dazu berufen scheint, das viel giftigere Kokain zu verdrängen.

Die gleichen Prinzipien liegen dem von Fourneau dargestellten „Stovain“,[3]) dem Benzoyldimethylaminopropanol, zugrunde



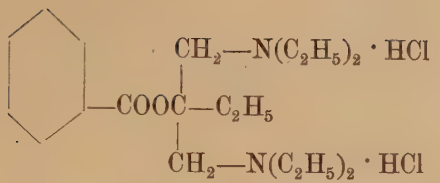
welches ebenfalls als Kokainersatz verwendet wird, sowie dem „Alypin“

---

[1]) Die Veresterung wurde nach einer Methode Hans Meyers (Monatshefte f. Ch. **24**, 80 (1903) und **25**, 1204 (1904) ausgeführt. Siehe experimenteller Teil.

[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 42.

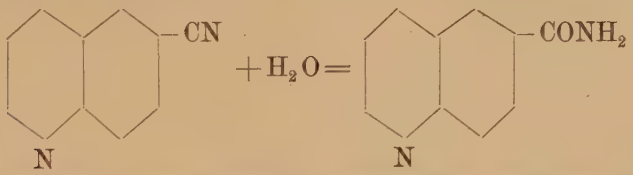
[3]) Apothek.-Ztg. **20** p. 174.



und anderen modernen als Lokalanästhetika empfohlenen Mitteln.

Ein anderer Weg, um neutrale Salze basischer Derivate der p.-Chinolinkarbonsäure zu erhalten — verwendet man das Kern-N-Atom als Träger einer Säure, so reagieren die entstehenden Salze, wie sich zeigte, immer sauer — war die Darstellung der N-Methylolverbindung des p.-Chinolinkarbonsäureamids und deren Kondensation mit sekundären Aminen.

Zu diesem Zweck mußte ich das bis dahin unbekannte Amid zuerst darstellen. Es entsteht in guter Ausbeute, wenn man p.-Cyanchinolin[1]) mit der acht- bis zehnfachen Menge conc. H_2SO_4 verseift.[2])



Das Amid kristallisiert in glänzenden, farblosen Blättchen mit geblichem Stich und schmilzt bei 174°.

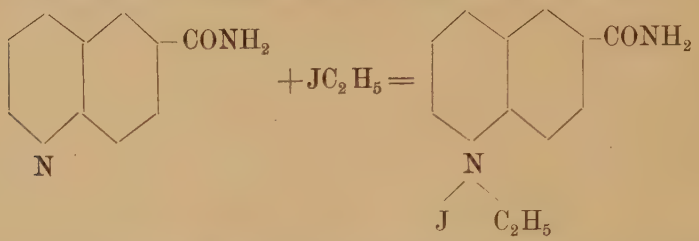
Eine Zungenprobe ließ anästhesierende Wirkung erkennen. Deshalb wurde das wasserunlösliche Amid in eine lösliche Verbindung zu verwandeln gesucht, was durch Überführung der Base in ihr Chlorhydrat erreicht wurde. Da jedoch dies Salz saure Reaktion zeigt, ist es für die physiologische Untersuchung nicht geeignet. Eine neutrale, reiz-

---

[1]) Otto Fischer und Wilmack, Ber. d. D. chem. Ges. **17**; 440 (1884) Georgievics, Monatshefte f. Chemie **8**, 578 (1887).

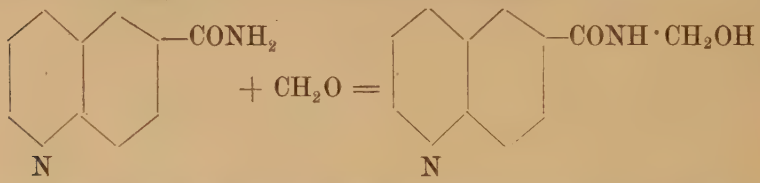
[2]) Verseifungen mittels conc. H_2SO_4: Baeyer, Ber. d. D. chem. Ges. **23**, 298; Nietzky und Moll, B. **26**, 2183; Paal und Bodewig, B. **25**, R. 373 Bischoff und Mink, Annalen **292**, 181; ferner DRP. 125989.

lose Verbindung konnte aber durch Anlagerung von Jodäthyl an das Kern-N-Atom erhalten werden, so daß das Molekül in eine quaternäre Ammoniumbase verwandelt wurde.



Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, daß die physiologische Wirkung durch Überführung des tertiären Amins in eine quaternäre Ammoniumbase verschwindet.[1]) Ob der Körper anästhetische Wirkung zeigt, wird das zur Zeit noch ausstehende Resultat der Untersuchungen ergeben.

Die N-Methylolverbindung des p.-Chinolinkarbonsäureamids entsteht durch Kondensation von Amid mit Formaldehyd bei Gegenwart von Alkali oder Baryt:



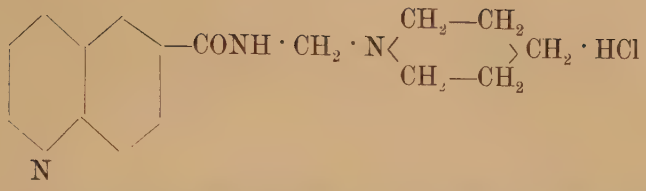
Sie zeigt die typischen Methylolreaktionen; d. h. sie verliert in der Hitze Formaldehyd und ist mit sekundären Basen kondensationsfähig.

Von einer physiologischen Untersuchung dieses Körpers wurde Abstand genommen, weil er bei der Zungenprobe keine anästhesierende Wirkung zeigte, ganz abgesehen von seiner Wasserunlöslichkeit, und weil er auch als Formaldehyd abspaltendes Mittel nach den Erfahrungen bei den N-Methylolverbindungen der Oxysäureamide wohl nicht in Betracht kommt.

Reichere Aussicht bot das Kondensationsprodukt der Methylolverbindung mit Piperidin:

---

[1]) Siehe Anmerkung 2 auf S. 23.



das p.-Chinolinkarbonsäurepiperidomethylamid, dessen Monochlorhydrat sehr wasserlöslich ist und neutral reagiert, während das Dichlorhydrat saure Reaktion aufweist.

Die physiologische Untersuchung dieses Salzes ist zur Zeit noch nicht abgeschlossen.

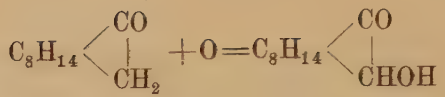
IV.

Derivate der Kampfokarbonsäure.

Der Kampfer, dessen ausgezeichnete Wirkung bei Herzschwäche oder kollapsartigen Zuständen allgemein bekannt ist, ist einer jener Arzneistoffe, welcher dem eifrigen Bestreben vieler Chemiker widerstand, Variationen des in chemischer Hinsicht genau erforschten Kampfermoleküls darzustellen, denen kampferähnliche Wirkungen zukommen, um auf diese Weise näheren Einblick in den Zusammenhang zwischen Kampferwirkung und Kampfermolekül zu erlangen, wie dies beim Kokain und den Tropeinen so schön gelungen ist. Welche Veränderungen aber am Kampfermolekül man auch vornahm, immer erhielt man Stoffe, die für den Chemiker zwar mit der Grundsubstanz in enger Beziehung standen, doch den Pharmakologen nichts mehr oder nur wenig von dem enthaltenen Kampfergerüst erkennen ließen. Die geringste Veränderung hatte ein total verschiedenes Verhalten des neuen Körpers zur Folge. So war es sehr überraschend, daß, als man den Kampfer zum Oxykampfer oxydierte[1])

---

[1]) Manasse, Ber. d. D. chem. Ges. **30**, 659.



man einen Körper erhielt, der in seiner physiologischen Wirkung dem Kampfer gerade diametral gegenüberstand: er wirkt nicht erregend auf das Zentralnervensystem wie der Kampfer, sondern er setzt die Erregbarkeit des Atemzentrums bedeutend herab,[1]) so daß man in dem neuen Oxykampfer ein sehr wirksames und brauchbares Mittel gegen Dyspnoe gefunden hat.

Wollte man die spezifischen Kampferwirkungen im tierischen Organismus erzielen, so mußte man zum Kampfer selbst zurückgreifen, der aber neben seinen schätzenswerten Eigenschaften auch solche hat, welche ihm in seiner therapeutischen Anwendung hinderlich sind. Nämlich durch die Wasserunlöslichkeit wird seine Bedeutung in hohem Grade beeinträchtigt und die Anwendbarkeit dadurch erschwert, daß er im Organismus nur allmählich resorbiert werden kann, so daß die Gelegenheit zu rascher Paarung mit Glucuronsäure ($CHO \cdot (CHOH)_4 \cdot COOH$) sehr günstig ist. Die so gebildete Kampferglukuronsäure wird ohne weitere Veränderung im Harne abgeschieden und dadurch die eingeführte Substanz ihrer Wirkung beraubt. Man ist daher angewiesen, den Kampfer nicht per os einzugeben, sondern in Form subkutaner, oft schmerzhafter Einspritzungen, gelöst in indifferenten Flüssigkeiten.

So ist es leicht verständlich, daß sich schon viele Chemiker damit befaßten, solche Derivate des Kampfers herzustellen, welche leichte Wasserlöslichkeit und Kampferwirkung in sich vereinigen sollten.

Brühl, dem wir umfassende Arbeiten auf dem Gebiete des Kampfers verdanken, sagt:[2]) „Eines des Probleme, welches schon viele Chemiker wie mich interessiert hat, war, den im Blute und anderen Organsäften unlöslichen und aus diesem

---

[1]) Heinz und Manasse, Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 27.

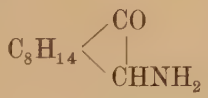
[2]) Ber. d. D. chem. Ges. **37**, 2179 (1904).

Grunde in der Anwendung schwierigen, ja gefährlichen Kampfer chemisch so zu verändern, daß er wasserlöslich würde."

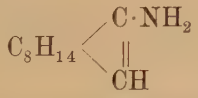
Man hat das Kampfermolekül mit negativen Gruppen beladen und Kampfersulfosäuren und Halogenkampfersulfosäuren,[1]) ferner Kampfokarbonsäure[2]) dargestellt, die zwar in Wasser resp. in Alkali löslich, dafür aber physiologisch wirkungslos sind.

Brühl hat die Kampfokarbonsäure mit Alkohol verestert[3]) und in dem Methyl- und Äthylester Substanzen erhalten, welche in Wasser etwas löslich sind und die Kampferwirkung — und zwar im umgekehrten Verhältnis ihrer Löslichkeit — wieder schwach erkennen ließen.

Die Einführung von basischen Gruppen in das Kampfermolekül, namentlich der Amidogruppe, hat zu Aminokampfer geführt, einer starken Base, die leicht lösliche Salze bildet, welcher aber nach den Untersuchungen von Filehne[4]) keine Spur von Kampferwirkung zeigt; im Gegenteil, sie ist ein Lähmungsmittel, das an Wirkung dem Pfeilgift Curare nahekommt. Dieselbe Erfahrung mußten Bach und Leukhardt[5]) mit ihrem Bornylamin



machen, und auch das von Duden und Macintyre dargestellte Kampfenamin[6])

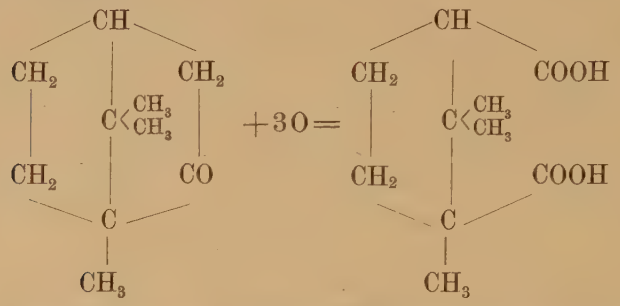


zeigt nach Ehrlich[7]) starke toxische Eigenschaften, indem es sich als ganz spezifisches Nierengift erweist.

---

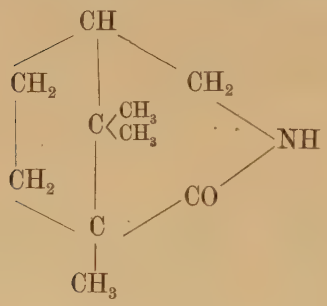
[1]) Kipping und Pope, Chem. Soc. **63**, 573.
[2]) Kachler und Spitzer, Monatshefte **2**, 237.
[3]) Brühl, Ber. d. D. chem. Ges. **24**, 3384 und **35**, 3510.
[4]) Ann. **274**, 91.
[5]) Ber. d. D. chem. Ges. **20**, 104.
[6]) Ann. **313**, 70.
[7]) Ann. **313**, 72.

Durch Oxydation des Kampfers mit Salpetersäure erhält man einen Körper, welcher den Doppelring des Kampfers nicht mehr enthält und eine Dikarbonsäure, die Kampfersäure, darstellt.

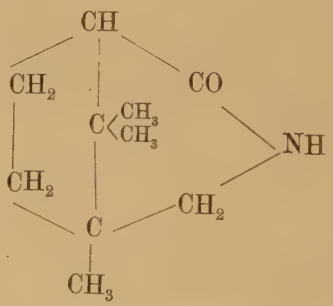


Diese Säure äußert ähnliche Wirkungen wie der Kampfer selbst, weshalb sie zu mancherlei Synthesen verwandt wurde.

Kampfidon (α- und β-Form)

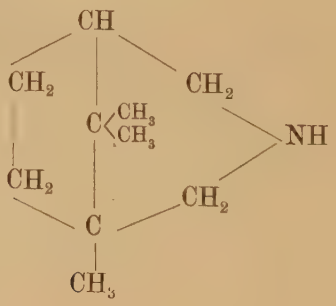


α-Kampfidon



β-Kampfidon

und das Kampfidin,



ebenfalls kampferähnlich wirkende Substanzen, sind von Tafel[1]) durch elektrolytische Reduktion von Kampfersäureimid gewonnen worden, Substanzen, welche aber auch nicht als Kampferersatz in Betracht kommen.

Auf weitere Zitierungen von Kampferpräparaten will ich verzichten; zur genaueren Informierung verweise ich auf das im Verlaufe dieser Arbeit schon öfter erwähnte Buch von Fränkel über Arzneimittelsynthese.

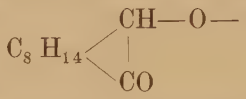
Ich lenkte nun meine Aufmerksamkeit ebenfalls diesem, nach den bisherigen Erfahrungen wenig aussichtsreichen Gebiete zu und knüpfte meine Versuche an die Kampfokarbonsäure an, welche selbst zwar vollkommen wirkungslos ist, was uns aber nicht zu hindern braucht, Wirkungsfähigkeit von geeigneten Derivaten zu erwarten. Haben doch schon Brühls Kampferkarbonsäureester, deren pharmakologische Prüfung durch Kobert und Gottlieb ausgeführt wurde, die physiologischen Eigenschaften der Muttersubstanz, welche in der Säure vollkommen schlummern oder latent sind, zum geringen Teil wieder erweckt. Ich meine, diese Tatsache kann für uns einen Wegweiser bilden, der uns zeigt, in welcher Richtung wir dem Ziele näher kommen können.

Ähnlichen Erscheinungen, daß schlummernde physiologische Eigenschaften durch Einführung neuer Gruppen geweckt und sogar verstärkt werden, können wir in der Arzneimittelsynthese oft begegnen. Ein besonders typisches Beispiel hiefür finden wir in den Arbeiten von Ehrlich und Einhorn über das Kokain. Als diese Forscher in der Benzoylgruppe des Kokains die Metastellung mit der Amidogruppe besetzten, zeigte sich das m-Amidokokain vollkommen wirkungslos. Es ist nun sehr interessant, wie durch die Einführung geeigneter Reste die Alkaloidwirkung wieder zum Vorschein gebracht wurde. Die Einführung des Acetyl- oder Benzoylrestes in die Amidogruppe verursachte zwar noch keine anästhetische Wirkung, doch war das Kokain in seiner

[1]) Ber. d. D. chem. Ges. **34**, 3274.

Wirkungsfähigkeit auf die Leber restituiert. Und als das Amidokokain mit Chlorkohlensäureester in Wechselwirkung gebracht wurde, entstand das Kokainurathan, welches wieder anästhetisch wirkt und zwar viel stärker als das ursprüngliche Kokain.

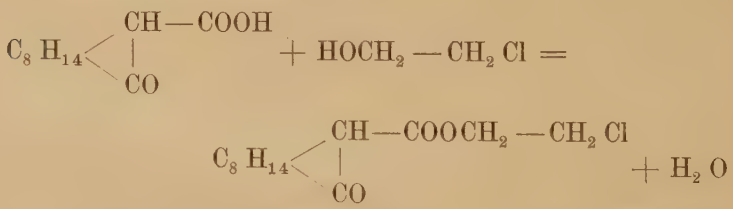
Nach obigem sind wir also berechtigt, in dem Rest



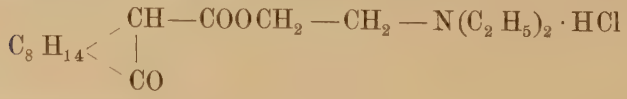
eine „toxophore" Gruppe[1]) zu erblicken, welche in Verbindung mit geeigneten auxotoxen Gruppen möglicherweise die Kampferwirkung, vielleicht gar in verstärktem Maße, wieder auszulösen befähigt wäre.

Ich habe nun zur Verfolgung dieses Gedankens denselben Weg in Betracht gezogen, welcher schon bei der Beschreibung des p.-Chinolinkarbonsäurediäthylaminoäthylesters erwähnt wurde, nämlich durch Einführung einer stark basischen Gruppe in den Kampfokarbonsäureäthylester eine Base zu erhalten, welcher in Form eines Salzes die Wasserlöslichkeit sicher zu eigen wäre.

Zu diesem Zwecke stellte ich zuerst durch Veresterung der Kampfokarbonsäure mit Äthylenchlorhydrin den Kampfokarbonsäurechloräthylester dar,

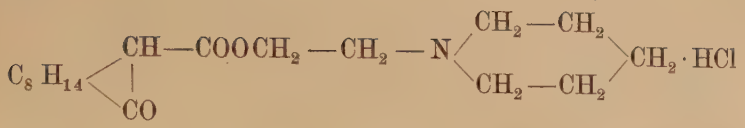


setzte dann diesen mit Diäthylamin und mit Piperidin durch Erhitzen im Bombenrohr um zu den Salzen

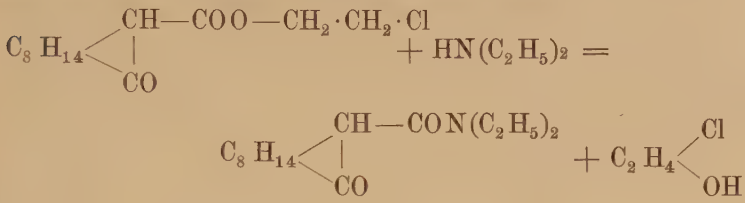


[1]) Siehe Anmerkung 2 auf S. 23.

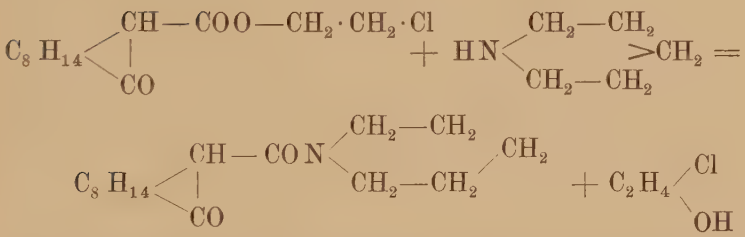
und



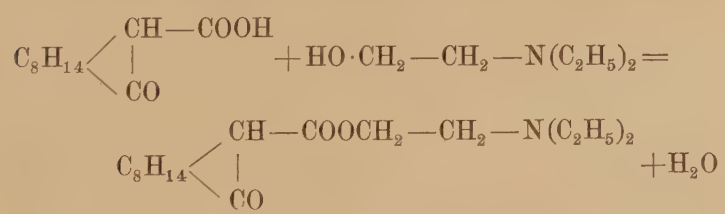
welche aber auf diese Weise nur in geringer Ausbeute entstanden, indem die Hauptreaktion nach einer andern Richtung verlief; nämlich es wurde hauptsächlich das Diäthylamid und das Piperidid der Kampfokarbonsäure gebildet:



und



Daher versuchte ich die direkte Veresterung der Kampfokarbonsäure mit Diäthylaminoäthanol:



Diese Veresterung ließ sich bewerkstelligen und mit ziemlich guter Ausbeute durchführen durch Lösen der Kompetenten in wasser- und alkoholfreiem Chloroform und Sättigen der Lösung mit trockener Salzsäure.

Die freie Base, ein farbloses, ziemlich dünnflüssiges Öl bildet ein schön kristallisierendes Chlorhydrat — andere Salze, wie Brom- oder Jodhydrat kristallisieren auch —, das in Wasser außerordentlich leicht löslich ist, neutral reagiert und bitter, aber reizlos schmeckt.

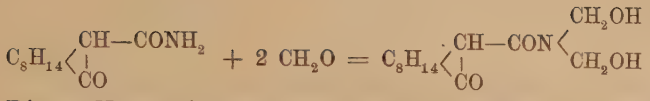
Die physiologische Untersuchung ergab nun, daß dies Präparat giftig wirkt, indem es schon in kleinen Dosen Dyspnoe erzeugt, daß also die Versuche in der angegebenen Richtung nicht zum Ziele führten.

Freilich ist damit nicht gesagt, daß es ausgeschlossen ist, durch Ersatz der Hydroxylgruppe der Kampfokarbonsäure durch gewisse Radikale zu kampferähnlich wirkenden Substanzen zu gelangen, sondern es steht nur fest, daß die Diäthylaminoäthylgruppe dafür nicht geeignet ist. Daher ist dieser Weg zu dem lange begehrten Ziele nicht abgeschnitten, und es ist vielleicht ein dankbares Beginnen, Versuche in dieser Richtung hin weiter zu führen.

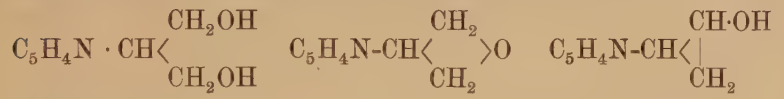
Es lag noch nahe, die im ersten Teile dieser Arbeit ausführlicher behandelte Reaktion der N-Methylolbildung auf die Kampfokarbonsäure auszudehnen, um auch an Terpenderivaten die Allgemeinheit dieser Reaktion zu bestätigen. Dazu war das in der Literatur noch unbekannte Amid erforderlich, welches man nach einer Vorschrift von Uhlfelder[1]) erhält, wenn man den Kampfokarbonsäuremethyl- oder äthylester mit alkoholischem Ammoniak im Bombenrohr auf 150°—160° einige Stunden erhitzt. Es ist ein farbloser, in Blättchen kristallisierender, bei 116°—117° schmelzender Körper.

Überraschend verlief die Kondensation des Kampfokarbonsäureamids mit Formaldehyd. Es wurde von Anfang an der Aldehyd in überschüssiger Menge angewandt, und das entstehende, gut kristallisierende Produkt erwies sich als eine Dimethylolverbindung, welche an einem N-Atom zwei Methylolgruppen trägt.

[1]) Privatmitteilung von Herrn Dr. Uhlfelder.



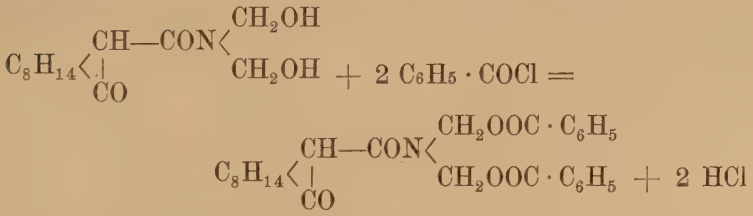
Dieser Körper ist der erste exakte Vertreter einer wahren Dimethylolverbindung.[1]) Die Neigung des Kampfokarbonsäureamids, zwei Formaldehydreste aufzunehmen, ist so ausgeprägt, daß, als monomolekulare Mengen von Amid und Formaldehyd zur Reaktion gebracht wurden, nur eine Spur eines Körpers entstand, welcher mit dem obigen Kondensationsprodukt identisch war. Ob diese Methylolverbindung befähigt ist, Anhydride, etwa nach Art der von Lipp und Zirngibl[2]) beschriebenen Anhydride des Dimethylolpikolins



Dimethylol-α-Picolin Anhydrid Anhydrid

zu bilden, ist nicht untersucht worden.

Die wahre Alkoholnatur der beiden in das Amid eingetretenen Formaldehydreste konnte leicht durch die Darstellung der Dibenzoylverbindung bewiesen werden:



Eine physiologische Untersuchung dieses Körpers und aller bisher erwähnten Benzoylmethylolverbindungen wurde mit Rücksicht auf deren Wasserunlöslichkeit nicht vorgenommen.

---

[1]) Einhorn und Szelinsky (Ann. **343**, 214) erhielten zwar aus Benzamid und Formaldehyd durch Kondensation in mineralsaurer Lösung ein Öl, welches sie als „möglicherweise N-Dimethylolbenzamid" ansprachen, aber sie konnten den Körper (Öl) nicht in reiner Form isolieren.

[2]) Ber. d. D. chem. Ges. **39**, 1051 (1906).

B. Experimenteller Teil.

I.

Darstellung der N-Methylolverbindungen einiger Oxysäureamide und ihrer Derivate.

1. N-Methylollaktamid.

$$CH_3—CHOH—CONH—CH_2OH$$

Das Ausgangsmaterial Laktamid wurde nach der Methode von Brüning[1]) dargestellt.

In 8 ccm 37,5%iger Formaldehydlösung, die mit Wasser noch mehr verdünnt und mit einer Messerspitze voll Ba $(OH)_2$ alkalisch gemacht wird, löst man 10 g Laktamid, was spielend leicht erfolgt, und erwärmt die Lösung ein paar Minuten ganz schwach. Man überzeuge sich dann noch einmal, ob die alkalische Reaktion noch vorhanden ist und lasse die Lösung einige Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Alsdann entfernt man das gelöste Baryum wieder durch Einleiten von CO_2 und Abfiltrieren des Niederschlags. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und hinterläßt einen langsam erstarrenden Sirup. Sollte die Substanz während eines Tages nicht fest werden, so bereite man sich eine Impfprobe durch Behandeln einer kleinen Menge des Sirups mit Essigäther. Das N-Methylollaktamid kristallisiert aus absolutem Alkohol beim langsamen Erkalten in harten, derben, farblosen Pyramiden. Es schmilzt unscharf bei 82°—84° und ist in Sprit, absolutem Alkohol, namentlich in Methylalkohol leicht löslich,

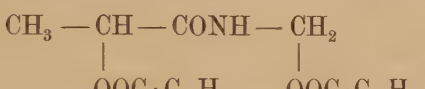
[1]) Annalen **104**, 71.

unlöslich in Äther, Essigäther und Aceton. Beim Erwärmen spaltet es Formaldehyd ab.

Analyse: 0,2268 g ergaben 24,7 ccm N bei 16° und 713 mm
0,1985 g „ 0,2937 g Co_2 und 0,1347 g H_2O

berechnet für $C_4H_9O_3N$		gefunden
C	40,33	40,36
H	7,56	7,54
N	11,76	11,89

2. Benzoylmilchsäure-benzoyloxymethylamid.

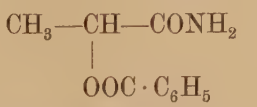


1 g N-Methylollaktamid wird in 5—6 g Pyridin aufgelöst, zu dieser Lösung gibt man unter Kühlung allmählich 2,4 g Benzoylchlorid (= 2 Mol.), läßt über Nacht stehen und gießt dann die rot gefärbte Lösung in Wasser. Es scheidet sich sofort ein Öl aus, welches nach wenigen Minuten unter dem Wasser zu einer farblosen Kristallmasse erstarrt. Die Verbindung wird aus Sprit umkristallisiert, wodurch man sie in glänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 124° erhält. Die Ausbeute ist quantitativ (= 2 g).

Analyse: 0,1500 g ergaben 0,3632 g CO_2 und 0,0715 g H_2O
0,1280 g „ 5,2 ccm N bei 17° und 719 mm

berechnet für $C_{18}H_{17}O_5N$		gefunden
C	66,05	66,04
H	5,19	5,29
O	4,28	4,45

3. Benzoyllaktamid.



Die Benzoylierung des Laktamids erfolgt nach Schotten-Baumann, indem man 2 g Laktamid in Wasser löst und

mit Natronlauge und 2 g Benzoylchlorid schüttelt. Aus der wässerigen Flüssigkeit scheiden sich weiße Klumpen aus, die aus wenig Alkohol umkristallisiert werden. Der Körper kristallisiert in kleinen farblosen Nadeln und schmilzt bei 115°.

Analyse: 0,2641 g ergaben 16,8 ccm N bei 13° und 720 mm

	berechnet für $C_{10}H_{11}O_3N$	gefunden
N	7,25	7,11

Einen Konstitutionsbeweis für obige Formel kann man darin erblicken, daß von dem Körper eine N-Methylolverbindung dargestellt werden konnte durch Lösen von 0,3 g Benzoyllaktamid in Formaldehyd bei Gegenwart von etwas K_2CO_3. Nach mehrstündigem Stehen wurde die Lösung im Vakuum eingedunstet, wobei ein teils öliger, teils fester Rückstand blieb. Nach dem Behandeln mit Äther und Essigäther wurde die nun fest gewordene Substanz in Alkohol gelöst, von K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat im Vakuum verdunstet; es hinterließ einen kristallisierten Körper, welcher beim Erhitzen Formaldehyd abspaltet und in Wasser leicht löslich ist.

Wenn diese Reaktion auch kein sicherer Beweis dafür ist, daß die Benzoylgruppe den Hydroxyl- und nicht einen Amidowasserstoff substituierte, so ist ersteres doch sehr wahrscheinlich; denn nach den bisherigen Erfahrungen würde ein Körper von der Zusammensetzung $CH_3—CHOH—CONH—CO—C_6H_5$ keine N-Methylolverbindung bilden können.

4. Valeryllaktamid.

$$CH_3—\underset{\displaystyle OOC\cdot C_4H_9}{\underset{|}{CH}}—CONH_2$$

25 g Laktamid werden in 125 g Pyridin gelöst, dazu wenig mehr als 33 g (= 1 Mol.) Isovalerylchlorid allmählich unter Kühlung gegeben. Die rot gefärbte Lösung wird über

Nacht stehen gelassen, dann im Scheidetrichter mit soviel verdünnter HCl geschüttelt, bis der Pyridingeruch verschwunden ist. Nun äthert man die Flüssigkeit aus, wäscht die Ätherlösung mit Soda und trocknet mit geglühtem Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein Öl, welches im Vakuum destilliert wird. Zwischen 157° und 158° gehen 29 g der neuen Verbindung über, d. i. 66% der theoretischen Ausbeute. Das farblose Öl, welches einen schwachen ätherischen Geruch besitzt, erstarrt nach einigen Stunden zu einer weichen Masse, die an der Luft zerfließt.

Analyse: 0,4458 g ergaben 0,9080 g CO_2 und 0,3472 g H_2O

	berechnet für $C_8H_{15}O_3N$	gefunden
C	55,49	55,55
H	8,67	8,65

Das Valeryllaktamid ist sehr leicht in Alkohol und Äther löslich, sowie in 52 Teilen Wasser.

Auch von diesem Körper konnte eine N-Methylolverbindung dargestellt werden, so daß obige Konstitution als erwiesen zu betrachten ist. 0,5 g Valeryllaktamid wurden in 1 ccm pottaschealkalischer Formaldehydlösung gelöst, die Lösung nach mehrstündigem Stehen im Vakuum verdunstet und der ölige Rückstand nach dem Digerieren mit Äther in Essigäther aufgelöst und filtriert. Nach Verdunsten des Lösungsmittels im Vakuum blieb ein farb- und geruchloser, nicht kristallisierender, in Wasser leicht löslicher Sirup, welcher beim Erhitzen Formaldehyd abspaltet.

5. N-Dimethyloltartramid.

In 32 ccm (= 2 Mol.) 37,5%iger Formaldehydlösung löst man 1 g Barythydrat, verdünnt mit Wasser und löst in dieser

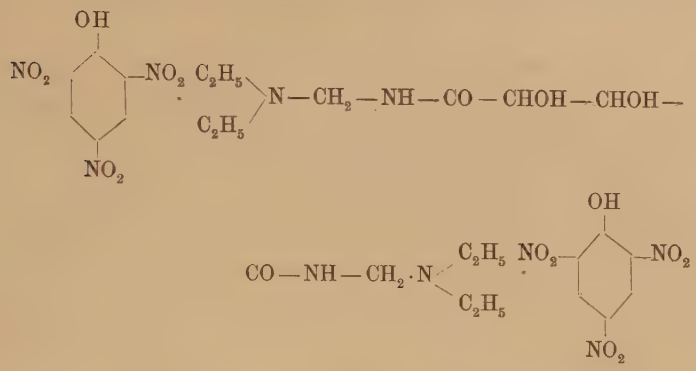
Flüssigkeit portionenweise 30 g Tartramid[1]) unter Umschütteln und schwachem Erwärmen auf. Sollte sich der neue Körper schon ausscheiden, bevor die ganze Menge Tartramid gelöst ist, so verdünnt man noch mehr mit Wasser und erwärmt, bis wieder vollständige Lösung eingetreten ist. Je nach der Verdünnung scheiden sich früher oder später warzenförmige, farblose Kristalle aus, welche sich schnell vermehren und schließlich einen dicken Brei bilden. Zur Entfernung des Baryts wird die Masse in einer weiten Schale einige Stunden offen stehen gelassen, wobei sich das Baryumhydrat in Baryumkarbonat umwandelt. Die weiße Masse wird von der Flüssigkeit durch Absaugen getrennt und die Methylolverbindung in warmem Wasser aufgenommen, wodurch eine Scheidung von Ba CO_3 erzielt wird. Beim Erkalten der wässerigen Lösung kristallisiert das N-Dimethyloltartramid aus. Aus den Mutterlaugen gewinnt man den Rest der Verbindung durch Fällen mit Methylalkohol, in welchem der Körper unlöslich ist. Ausbeute 70%. Der Schmelzpunkt liegt bei 166°.

Analyse: 0,2057 g gaben 0,2584 g CO_2 und 0,1075 g H_2O
0,2066 g „ 24,95 ccm N bei 15° und 721 mm

berechnet für $C_6H_{12}O_6N_2$		gefunden
C	34,61	34,26
H	5,77	5,80
N	13,46	13,40

[1]) Die Darstellung des Tartramids wurde nach Grote (Ann. **130**, 202) und nach Frankland und Slator (Chem. Zentr.Bl. 1904 I, 84) ausgeführt, wonach eine alkoholische Weinsäureesterlösung mit Ammoniak gesättigt wird. Zur Darstellung des Weinsäureäthylesters will ich bemerken, daß man nicht, wie in der Literatur zu finden ist, stets in der Kälte zu arbeiten braucht, sondern daß man die mit HCl gesättigte alkoholische Lösung sehr wohl auf dem Wasserbad unter Rückfluß kochen kann, ohne daß der dadurch in guter Ausbeute erhaltene Diäthylester auch nur eine Spur Chlor enthielte.

6. Tetraäthyldiaminodimethyltartramiddipikrat.



Zu ca. 10 ccm Sprit gibt man 0,7 g Diäthylamin und 1 g N-Dimethyloltartramid und kocht unter Rückfluß 1/4 Stunde lang, bis Lösung eingetreten ist. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum verdunstet und das übrigbleibende Öl in verdünnter HCl gelöst; diese saure Lösung wird, nachdem sie tüchtig ausgeäthert wurde, mit K_2CO_3 wieder stark alkalisch gemacht und das sich dabei ausscheidende Öl in Äther aufgenommen. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt nach dem Verdunsten des Äthers die Base als Öl, deren Lösung in Alkohol mit einer alkoholischen Pikrinsäurelösung bis zur sauren Reaktion versetzt wird. Dabei scheidet sich das Dipikrat als gelber voluminöser Niederschlag aus, welcher, aus Methylalkohol umkristallisiert, in schönen glänzenden, nadel- und blättchenförmigen gelben Kristallen erhalten wird. Das Pikrat schmilzt bei 155°.

Analyse: 0,1606 g gaben 0,2362 g CO_2 und 0,0716 g H_2O
0,1796 g „ 29,1 ccm N bei 13° und 713 mm

berechnet für $C_{26}H_{36}O_{18}N_{10}$		gefunden
C	40,20	40,11
H	4,64	4,95
N	18,04	17,94

7. Dibenzoyltartramid.

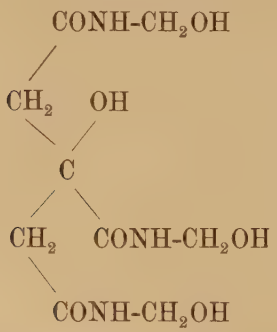
$$\begin{array}{l} CH(O \cdot CO \cdot C_6H_5) \cdot CONH_2 \\ | \\ CH(O \cdot CO \cdot C_6H_5) \cdot CONH_2 \end{array}$$

Eine wässerige Lösung von Tartramid schüttelt man mit etwas mehr als 2 Mol. Benzoylchlorid und Natronlauge. Es scheidet sich sofort ein voluminöser Niederschlag aus, welcher abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert, erhält man das Dibenzoyltartramid in verfilzten Nadeln, die sich bei 225° zu bräunen beginnen und bei 240° schmelzen.

Analyse: 0,2270 g gaben 16,2 ccm N bei 12° und 716 mm

	berechnet für $C_{18}H_{16}O_6N_2$	gefunden
N	7,86	7,97

8. N-Trimethylolcitramid.



6,4 ccm 37,5%ige Formaldehydlösung verdünnt man mit Wasser und löst darin eine Messerspitze voll Barythydrat auf. In dieser alkalischen Flüssigkeit löst man portionenweise 5 g Citramid[1]) bei gelinder Wärme auf, wobei man Sorge zu tragen hat, daß die Flüssigkeit stets alkalisch re-

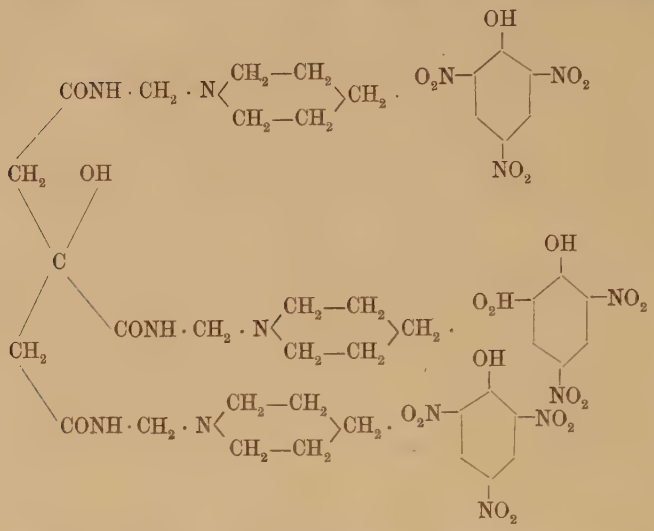
[1]) Citramid wurde dargestellt nach Behrmann und Hoffmann, B. **17**, 2684.

agiert; es ist eventuell noch mehrmals Baryumhydrat hinzuzugeben. Wenn alles Citramid gelöst und die Lösung noch alkalisch ist, wird sofort zur Fällung des Baryums Kohlensäure eingeleitet. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum über konz. H_2SO_4 eingedunstet; es hinterbleibt schließlich ein dicker und zäher Sirup, welcher mit absolutem Alkohol, der öfters zu erneuern ist, so lange digeriert wird, bis er sich in eine harte Masse verwandelt. In diesem Zustand ist aber das Präparat noch nicht haltbar, da es an der Luft wieder verschmiert. Man läßt es deshalb noch zwei bis drei Tage unter Alkohol stehen. Die Masse ist dann so hart geworden, daß man sie unter dem Alkohol zu einem feinen Pulver zerreiben kann. Dann gießt man die Flüssigkeit ab und trocknet die Substanz energisch im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure und erhält so ein weißes Mehl, welches aber immer noch nicht luftbeständig ist. Erst wenn man dies Produkt aus Glykol oder aus Äthylenchlorhydrin bei schwacher Wärme sorgfältig umkristallisiert hat, entsteht ein haltbarer Körper, der dann aus warmem Wasser nochmals umkristallisiert wird. Man erhält dann das N-Trimethylolcitramid in schönen, farblosen Prismen, die bei 149°—161° schmelzen; bei 155° tritt Zersetzung ein. Die Ausbeute an reinem Produkt ist gering. Aus 20 g Amid wurden 4 g des reinen Körpers gewonnen, der in den gewöhnlichen Solventien unlöslich ist, außer in Wasser (darin mit größter Leichtigkeit löslich), ferner mäßig löslich in Glycerin, Glykol und Äthylenchlorhydrin. Beim Erhitzen wird Formaldehyd abgespalten.

Analyse: 0,1944 g gaben 0,2754 g CO_2 und 0,1072 g H_2O
0,2080 g „ 28,5 ccm N bei 18° und 720 mm

berechnet für $C_9H_{17}O_7N_3$		gefunden
C	38,71	38,64
H	6,09	6,12
N	15,05	14,97

9. Tripiperido-trimethylcitramid-tripikrat.



Man gibt in ca. 15 ccm Alkohol nacheinander 2 g Citramid, 2,8 g (= 3 Mol.) Piperidin und 2,6 ccm (= 3 Mol.) Formaldehyd von 37,5 % und kocht das Gemisch unter Rückfluß. Nach ungefähr ½ Stunde ist das Citramid vollständig aufgelöst, und die Lösung hat rote Färbung angenommen. Das Kochen wird noch eine Stunde fortgesetzt. Dann läßt man erkalten, dunstet im Vakuum das Lösungsmittel ab, nimmt den sirupösen Rückstand in verdünnter Essigsäure auf, wobei die rote Farbe in gelb umschlägt und äthert tüchtig aus. Die saure wässerige Flüssigkeit wird hierauf mit K_2CO_3 stark alkalisch gemacht und das sich hierbei ausscheidende Öl in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abdestilliert und die restierende Base mit alkoholischer Pikrinsäurelösung in das Pikrat übergeführt. Den anfangs voluminösen gelben Niederschlag muß man einige Tage unter Alkohol stehen lassen, bis er hart geworden ist, so daß man ihn pulvern kann. Umkristallisieren läßt sich das Salz nicht, da es überhaupt nicht zu kristallisieren vermag, was eigent-

lich bei der Größe des Moleküls — das Molekulargewicht beträgt 1167 — nicht zu verwundern ist.

Zur weiteren Reinigung kann man das Pikrat in wenig Aceton auflösen und mit Alkohol wieder fällen, doch wurde auch mit einem so gereinigten Produkt nur ein Annäherungsresultat bei der Analyse erhalten.

10. N-Methylolmandelsäureamid.

$$C_6H_5—CHOH—CONH—CH_2OH$$

Vorbemerkung zur Darstellung des Mandelsäureamids:

Über das Mandelsäureamid findet man in der Literatur verschiedene voneinander abweichende Angaben[1]) und als Schmelzpunkt 132°, 190° und 194° erwähnt. Die von den betreffenden Autoren angewandten Arbeitsmethoden führen also zu verschiedenen Produkten, von denen nur das bei 132° schmelzende, von Zinin[2]) zuerst durch Zersetzung des Einwirkungsproduktes von konz. HCl auf Benzaldehydcyanhydrin mittels Wasser erhaltene wirklich das Mandelsäureamid ist.

Ein einfaches Verfahren, das bei 132° schmelzende Amid in guter Ausbeute zu gewinnen, verdanke ich Herrn Dr. Ladisch:[3])

Mandelsäure wird mit der fünffachen Menge Alkohol und Salzsäure verestert (die mit HCl gesättigte Lösung wird eine Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht), dann dampft man den Alkohol ab, gießt das zurückbleibende Öl in Wasser, äthert aus, wäscht die Ätherlösung mit Soda und trocknet mit Na_2SO_4. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der Ester destilliert (Siedepunkt 253°), welchen man in

[1]) Zinin, Jahresberichte 1868, 626; Tiemann und Friedländer, Ber. d. D. chem. Ges. **14**, 1967 (1881); Biedermann, ibid., **24**, 4083 (1891); Helen Abbott Michael und John Jeanpetre, ibid. **25**, 1683 (1892); Pulvermacher, ibid. **25**, 2212 (1892).

[2]) Loc. cit.

[3]) Privatmitteilung.

der Menge der angewandten Säure erhält. Der so dargestellte Ester enthält geringe Mengen Chlor, doch er liefert dessenungeachtet das daraus zu bereitende Amid in voller Reinheit. Will man also den Ester rein darstellen, so empfiehlt es sich, die Veresterung mittels Schwefelsäure vorzunehmen.

Der Ester wird dann mit dem doppelten Volumen stärksten wässerigen Ammoniaks (spez. Gew. 0,88) übergossen und unter öfterem Umschütteln zwei Tage stehen gelassen, nach welcher Zeit der Gefäßinhalt vollkommen erstarrt ist. Das Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert; man erhält 95% der Theorie (vom Ester aus gerechnet) an reinem Amid.

Die Kondensation des Amids mit Formaldehyd geschieht in folgender Weise:

In 5,4 ccm einer 37,5%igen Formaldehydlösung löst man 1 g Barythydrat und 10 g Mandelsäureamid unter schwacher Erwärmung auf, verdünnt mit etwas Wasser und leitet nach mehrstündigem Stehen Kohlensäure zur Fällung des Baryts ein. Das Filtrat vom Ba CO_3-Niederschlag wird im Vakuum verdunstet und hinterläßt einen Sirup, welcher langsam erstarrt, wenn man ihn impft. Den Impfkristall bereitet man durch Digerieren einer Probe der öligen Substanz mit Essigäther. Umkristallisiert wird das Rohprodukt aus einer Mischung von Essigäther und Alkohol. Man erhält so das N-Methylolmandelsäureamid als farblose Kristalle, die unscharf zwischen 73° und 81° unter Zersetzung schmelzen und die unter dem Mikroskop keine bestimmte Form erkennen lassen. In Äther ist die Verbindung unlöslich. In der Wärme verliert sie Formaldehyd.

Analyse: 0,2143 g gaben 0,4694 g CO_2 und 0,1167 g H_2O
0,2122 g „ 15,0 ccm N bei 16° und 721 mm

berechnet für $C_9H_{11}O_3N$		gefunden
C	59,66	59,74
H	6,07	6,05
N	7,73	7,81

11. Benzoylmandelsäure-benzoyloxymethylamid.

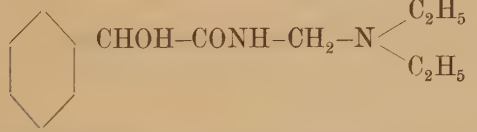
$$C_6H_5—CH(O\cdot CO\cdot C_6H_5)—CONH—CH_2O\cdot CO\cdot C_6H_5$$

Zu einer Lösung von 2 g N-Methylolmandelsäureamid in ca. 12 g Pyridin gibt man unter Kühlung langsam 3,6 g (= 2 Mol.) Benzoylchlorid, läßt die rot gefärbte Lösung über Nacht stehen und gießt sie dann in Wasser. Es scheidet sich sofort ein Öl aus, welches nach einigen Stunden kristallisiert. Der Körper wird noch mit Wasser gewaschen und durch Umkristallisieren aus Sprit in farblosen Nadeln erhalten, welche aber einen Stich ins Rötliche beibehalten. Schmelzpunkt 110°—115°.

Analyse: 0,1252 g gaben 0,3252 g CO_2 und 0,0556 g H_2O
0,1387 g „ 4,8 ccm N bei 17° und 719 mm

berechnet für $C_{23}H_{19}O_5N$		gefunden
C	70,95	71,00
H	4,88	4,93
N	3,59	3,80

12. Mandelsäurediäthylaminomethylamid.



Molekulare Mengen Mandelsäureamid (1 g), Diäthylamin (0,5 g) und Formaldehyd (0,55 ccm Lösung von 37,5 %) werden in alkoholischer Lösung eine Stunde lang auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdunsten des Alkohols im Vakuum wird das Rohprodukt in verdünnter Essigsäure aufgenommen und die saure Flüssigkeit mit Äther ausgeschüttelt. Dann macht man die wässerige Lösung mit K_2CO_3 stark alkalisch und isoliert das sich abscheidende Öl durch Lösen mit Äther. Der Äther wird nach dem Trocknen mit

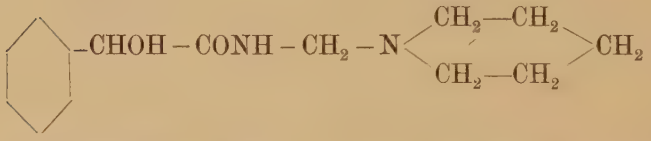
Na_2SO_4 wieder abdestilliert, die zurückbleibende ölige Base in verd. HCl gelöst und im Vakuum zur Trockene eingedunstet. So erhält man das Chlorhydrat der Base als farblose Kristalle (Nädelchen), welche aus Sprit umkristallisiert werden. Das Salz schmilzt bei 155°.

Analyse: 0,1355 g gaben 0,2859 g CO_2 und 0,0975 g H_2O
0,1614 g „ 14,8 ccm N bei 12° und 725 mm

berechnet für $C_{13}H_{21}O_2N_2Cl$		gefunden
C	57,25	57,55
H	7,70	7,99
N	10,27	10,37

Die freie Base wurde aus dem Chlorhydrat gewonnen, indem dessen wässerige Lösung mit K_2CO_3 stark alkalisch gemacht wurde. Das ausgeschiedene farblose Öl wurde in Äther gelöst, getrocknet und durch Verdampfen des Äthers isoliert. Der Körper konnte in fester Form nicht erhalten werden.

13. Mandelsäurepiperidomethylamid.



Die Darstellung dieses Körpers ist jener des vorigen analog. Die Mengenverhältnisse sind 1 g Amid, 0,6 g Piperidin und 0,55 ccm Formaldehydlösung von 37,5 %. Nach dem Eindunsten des Alkohols hinterbleibt die Base in festem Zustande und wird aus Sprit umkristallisiert. Die farblosen, kleinen Nädelchen, die sich zu Büscheln vereinigen, schmelzen bei 133°—134°.

Analyse: 0,1593 g gaben 0,3945 g CO_2 und 0,1157 g H_2O
0,1564 g „ 16,00 ccm N bei 13° und 725 mm

berechnet für $C_{14}H_{20}O_2N_2$		gefunden
C	67,74	67,54
H	8,06	8,06
N	11,29	11,52

Das Chlorhydrat

wird erhalten, indem man die Base in verdünnter HCl löst und die Lösung im Vakuum eindunstet. Der kristallisierte Rückstand wird aus verdünntem Sprit umkristallisiert, wodurch man kleine Nadeln vom Schmelzpunkt 188° erhält.

Analyse: Der Chlorgehalt wurde durch Titration mittels der Volhardschen Methode bestimmt.[1])

0,1345 g verbrauchten 4,7 ccm einer 1/10 Normalsilberlösung (in 1 Liter 10,793 g Ag).

berechnet für $C_{14}H_{21}O_2N_2Cl$	gefunden
Cl 12,48 %	12,34 %

II.

Derivate der p. Chinolinkarbonsäure.

Für die Darstellung der p. Chinolinkarbonsäure selbst benützte ich das Verfahren von Otto Fischer und Willmack,[2]) die das Kaliumsalz der p. Chinolinsulfosäure mit Cyankalium destillierten, wobei sie Cyanchinolin erhielten,

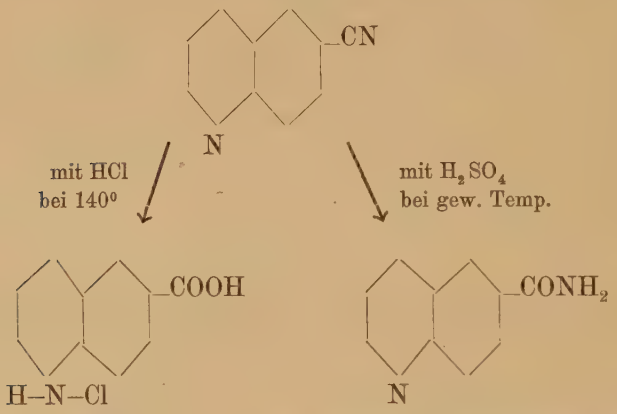
---

[1]) Die Titration wird folgendermaßen ausgeführt: Die sehr verdünnte wässerige Lösung des Salzes (0,15 bis 0,2 g in ca. 100 ccm Wasser) wird mit ca. 5 ccm Eisenammoniakalaunlösung versetzt, darauf mit soviel verdünnter, reiner Salpetersäure angesäuert, daß die Flüssigkeit wieder farblos ist. Zu dieser Lösung gibt man je nach dem Halogengehalt entweder 10 oder 20 ccm einer 1/10 Normalsilberlösung (in 1 Liter 10,793 g Ag) und titriert das überschüssige Silber mit 1/10 Normalrhodanammonlösung zurück.

Es ist hierbei folgendes zu beachten: Vor jeder Titration bestimme man den Titer der Rhodanlösung, obwohl sie sich, wenn sie rein ist, lange unverändert aufbewahren läßt. Da jedoch mit dem Indikator kein plötzlicher Farbenumschlag erzielt wird, sondern ein allmählich fortschreitender Übergang von hell rötlichgelb bis zum Blutrot stattfindet, so dient die Farbe der Titerprobe als Vergleichsfarbe für die Titration des Salzes. Nur unter Beachtung dieser Bemerkung erhält man befriedigende Resultate.

[2]) Ber. d. D. chem. Ges. **17**, 440.

welches sie durch Erhitzen mit konz. HCl im Rohr auf 140° zum Chlorhydrat der p. Chinolinkarbonsäure verseiften. Aus dem Chlorhydrat die freie Säure darzustellen, war für meine Zwecke unnötig. Diesen etwas längeren Weg als den von Skraup und Schlosser,[1]) welche die Säure aus Amido- und Nitrobenzoesäure durch Erhitzen mit Glycerin und Schwefelsäure darstellten, schlug ich deshalb ein, weil ich vom p. Cyanchinolin bequem einerseits zur Säure, anderseits aber direkt zum Amid gelangen konnte:



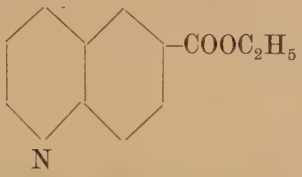
Die Destillation von 100 Teilen p. chinolinsulfosaurem Kalium[2]) mit 50 Teilen Cyankalium liefert 18 Teile p. Cyanchinolin, welches man für die Weiterverarbeitung nicht zu

[1]) Monatshefte 2, 526.

[2]) Das Kaliumsalz der p. Chinolinsulfosäure ist nicht käuflich. Man muß es sich daher aus der Sulfosäure selbst bereiten. Zu diesem Zwecke schlämmt man die technische, gelbbraun bis schwarzbraun gefärbte Säure in Wasser auf (große Porzellanschale) und versetzt die Masse mit der zur Neutralisation nötigen Menge Kalilauge. Ist die Neutralisation erreicht, so hat man eine schwarzgefärbte Lösung, welche auf dem Dampfbade so weit eingeengt wird, bis sich viel feste Substanz ausscheidet und die Masse in der Kälte vollständig erstarrt. Das aus äußerst kleinen Kriställchen bestehende Salz verrührt man zur Reinigung mit Sprit [warm] und saugt dann fest ab. Wenn man den ausgepreßten Salzkuchen nochmals mit Sprit behandelt und wieder filtriert, so hat man das Kaliumsalz in genügender Reinheit als eine hellgraue Masse, die sich beim Stehen an der Luft wieder

reinigen braucht. Für die Destillation benütze man eine Sauerstoffretorte und erhitze mit zwei Dreibrennern.

1. p. Chinolinkarbonsäureäthylester.



Der p. Chinolinkarbonsäureäthylester wird dargestellt, indem man einen Teil p. Chinolinkarbonsäurechlorhydrat in vier Teilen absolutem Alkohol aufschlämmt und, ohne viel zu kühlen, trockene HCl bis zur Sättigung einleitet. Dann wird so lange auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht, bis vollständige Lösung eingetreten ist, was je nach den Mengen 1/2 bis eine Stunde dauert. Beim Erkalten kristallisiert das Chlorhydrat des Esters in Nadelbüscheln aus. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Die durch Umkristallisieren aus Sprit erhaltenen Nadelbüschel schmelzen bei 210° unter Zersetzung. Der Körper reizt die Zunge heftig. In Wasser ist er sehr leicht löslich.

Analyse: 0,1828 g gaben 9,9 ccm N bei 13° und 720 mm
0,1434 g brauchten 5,95 ccm 1/10 Normalsilberlösung[1])

berechnet für $C_{12}H_{12}O_2NCl$		gefunden
N	5,92	6,05
Cl	14,94	14,71

Den freien Ester erhält man, wenn man das Chlorhydrat in wässeriger Lösung mit K_2CO_3 versetzt. Dabei scheidet sich

---

oberflächlich bräunt. Aus den Waschflüssigkeiten erhält man durch Eindampfen noch eine ziemliche Menge des Körpers. Getrocknet wird zuerst auf Ton, dann im Vakuum über Schwefelsäure. Man erhält aus 500 g roher p. Chinolinsulfosäure 480 g Kaliumsalz.

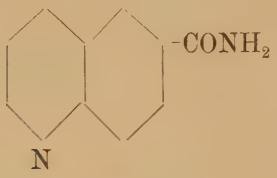
[1]) Siehe Anmerkung 1 auf S. 51.

die Base (unter Kohlensäureentwicklung) quantitativ ab, da sie in Wasser vollkommen unlöslich ist. Der Körper wird aus sehr verdünntem Sprit umkristallisiert, wodurch man ihn in verfilzten Nadeln vom Schmelzpunkt 50° erhält.

Analyse: 0,1644 g gaben 10,4 ccm N bei 17° und 724 mm

berechnet für $C_{12}H_{11}O_2N$		gefunden
N	6,96	6,99

2. p. Chinolinkarbonsäureamid.

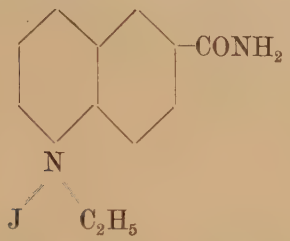


20 g rohes p. Cyanchinolin werden in 180 g konz. Schwefelsäure portionenweise aufgelöst, wobei man durch zeitweise Kühlung dafür sorgt, daß sich die Flüssigkeit nicht zu sehr erhitzt. Die undurchsichtig dunkel braunrot gefärbte Lösung läßt man über Nacht stehen und neutralisiert dann vorsichtig mit Ammoniak, indem man die Lösung auf Eis gießt und allmählich das nötige Quantum wässerigen Ammoniaks hinzugibt. Ist die Neutralisation erreicht, so scheidet sich das Amid erst als Öl aus, aber in wenigen Sekunden erstarrt es zu einer gelben, teils flockigen, teils körnigen Masse, die aus einem Gemisch von Benzol und Alkohol umkristallisiert wird. Die auftretende Fluoreszenz rührt nicht vom Amid selbst, sondern von Verunreinigungen her. Das p. Chinolinkarbonsäureamid kristallisiert in glänzenden, schwach gelblichen Blättchen, welche bei 174° schmelzen. Aus 20 g Cyanchinolin erhält man 15 g reines Amid.

Analyse: 0,1745 g gaben 25,5 ccm N bei 11° und 720 mm

berechnet für $C_{10}H_8ON_2$		gefunden
N	16,27	16,49

3. p. Chinolinkarbonsäureamid-jodaäthylat.

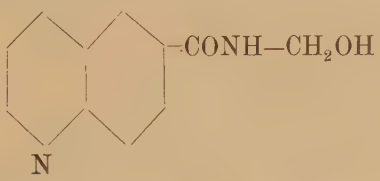


Molekulare Mengen Amid und Jodäthyl werden im Bombenrohr im Schoße der ca. siebenfachen Menge Alkohol sieben bis acht Stunden auf 100° bis 110° erhitzt. Im erkalteten Rohr haben sich dann gelbe warzenförmige Kristalle abgeschieden, welche zur Reinigung von etwa gebildetem Perjodid in Wasser gelöst werden. Von ungelösten, braun bis schwarz gefärbten Teilchen (Perjodid) wird abfiltriert und die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft. Der gelbrote feste Rückstand kristallisiert aus verdünntem Sprit entweder in rotgelben oder grüngelben (die verschiedene Farbe scheint von geringen Spuren Jod abzuhängen) Kristallen, die bei 229° unter geringer Zersetzung schmelzen. Das Jodäthylat ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich.

Analyse: 0,1558 g verbrauchten 4,8 ccm 1/10 Normalsilberlösung

berechnet für $C_{12}H_{13}ON_2J$		gefunden
J	38,72%	38,90%

4. N-Methylol-p-Chinolinkarbonsäureamid.



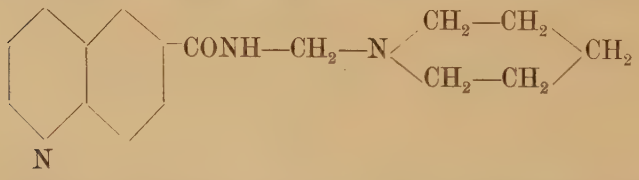
1 ccm Formaldehyd von 37,5% verdünnt man mit ca. 5 ccm Wasser und löst darin nacheinander eine kleine Messer-

spitze voll K_2CO_3 und 2 g p. Chinolinkarbonsäureamid bei gelinder Wärme (Wasserbad) auf. Sobald alles gelöst ist, scheidet sich die Methylolverbindung ab, so daß die ganze Masse, wenn nicht zu sehr verdünnt war, zu einem harten Brei erstarrt. Das Rohprodukt wird auf einem Filter abgepreßt und aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Die Methylolverbindung wird so als ein farbloser, mikrokristallinischer Körper erhalten, der bei 179° schmilzt. Wenn man beim Umkristallisieren zu lange erwärmt, tritt oft eine Zersetzung der Substanz ein, was sich durch plötzliche Abscheidung von Amid zu erkennen gibt; es muß deshalb von Anfang an so viel Lösungsmittel zugegeben werden, daß eine längere Erwärmung vermieden wird. Die Ausbeute ist quantitativ.

Analyse: 0,1614 g gaben 0,3851 g CO_2 und 0,0735 g H_2O
0,1381 g „ 16,9 ccm N bei 11° und 720 mm

berechnet für $C_{11}H_{10}O_2N_2$		gefunden
C	65,34	65,07
H	4,95	5,06
N	13,86	13,81

5. p.-Chinolinkarbonsäurepiperidomethylamid.



Eine alkoholische Lösung von 15 g p. Chinolinkarbonsäureamid, 7,5 g Piperidin und 7 ccm Formaldehyd von 37,5% wird acht bis zehn Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nachdem dann das Lösungsmittel im Vakuum weggedunstet ist, löst man den sirupösen Rückstand in verdünnter Essigsäure auf, äthert diese saure Lösung tüchtig aus und macht dann wieder mit K_2CO_3 stark alkalisch. Dabei scheidet sich ein Öl ab, welches in Chloroform aufgenommen wird. Destil-

liert man das mit Na_2SO_4 getrocknete Chloroform ab, so erstarrt die als bräunliches Öl zurückbleibende Base innerhalb einiger Stunden vollständig zu einer gelblichen Masse, welche aus Essigäther umkristallisiert wird. Ausbeute quantitativ. Die in kleinen Nadeln kristallisierende Base schmilzt bei 98°.

Analyse: 0,1649 g gaben 23,2 ccm N bei 18° und 724 mm
0,1145 g „ 0,2978 g CO_2 und 0,0718 g H_2O

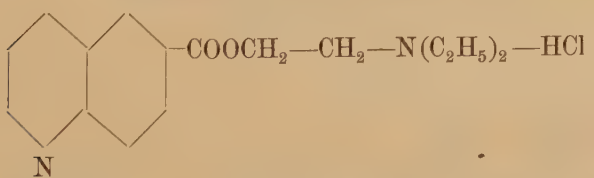
berechnet für $C_{16}H_{19}ON_3$		gefunden
C	71,37	70,94
H	7,06	6,96
N	15,61	15,46

Das Monochlorhydrat dieser Base wird dargestellt, indem man 1 g derselben mit Wasser verrührt und 3,7 ccm Normalsalzsäurelösung zugibt. Die neutrale Lösung wird im Vakuum zur Trockene verdunstet; sie hinterläßt einen Sirup, der durch Reiben schnell fest wird. Aus absolutem Alkohol vorsichtig umkristallisiert, erhält man das Salz als farblosen, mikrokristallisierten Körper, der bei 192° schmilzt. Es ist unlöslich in Essigäther und in Aceton, die wässerige Lösung verhält sich neutral sowohl gegen Kongo als gegen Lakmus.

Analyse: 0,1168 g verbrauchten 3,8 ccm 1/10 Normalsilberlösung.[1])

berechnet für $C_{16}H_{20}ON_3Cl$		gefunden
Cl	11,62%	11,55%

6. Monochlorhydrat des p. Chinolinkarbonsäurediäthylaminoäthylesters.



33 g salzsaure p. Chinolinkarbonsäure werden in 330 g konz. H_2SO_4 gelöst, dazu läßt man unter starker Kühlung

[1]) Siehe Anmerkung 1 auf S. 51.

70 g Diäthylaminoäthanol tropfen. Die dunkel gefärbte, mit einem Chlorcalciumrohr verschlossene Lösung wird zwölf Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten auf Eis gegossen. Darauf neutralisiert man mit der berechneten Menge Ätznatron (264 g) annähernd, wobei dafür zu sorgen ist, daß die Temperatur während des Eintragens der NaOH-Lösung nicht über 20° steigt. Dann wird mit festem K_2CO_3 stark alkalisch gemacht und das abgeschiedene Öl ausgeäthert. Die Ätherlösung wird zur Entfernung von Diäthylaminoäthanol mehrmals mit etwas Wasser durchgeschüttelt. Ein Kriterium für die Vollständigkeit des Auswaschens ist das Ausbleiben einer Violettfärbung, wenn man eine Kupfersulfatlösung mit dem Waschwasser versetzt. Dann wird die Ätherlösung mit Na_2SO_4 getrocknet; nach dem Abdestillieren des Athers versetzt man den als bräunliches Öl erhaltenen basischen Ester mit soviel Normalsalzsäure, bis die Lösung vollkommen neutral reagiert, also weder basisch noch sauer ist. Im Vakuum verdunstet, hinterbleibt ein fester Rückstand, welcher mehrmals (zwei- bis dreimal) aus absolutem Alkohol umkristallisiert wird, bis er den Schmelzpunkt 180° zeigt. Der Körper ist mikrokristallinisch, schwach gelb gefärbt, und seine wässerige Lösung verhält sich gegen Kongo und Lakmus neutral. Die Ausbeute an reinem Monochlorhydrat beträgt 15 g.

Analyse: 0,1580 g gaben 0,3606 g CO_2 und 0,1032 g H_2O
0,1321 g „ 11,0 ccm N bei 17° und 726 mm
0,1194 g verbrauchten 3,87 ccm $^1/_{10}$ Normalsilberlösung[1])

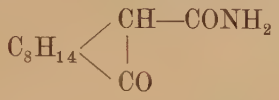
berechnet für $C_{16}H_{21}O_2N_2Cl$		gefunden
C	62,23	62,24
H	6,80	7,25
N	9,07	9,17
Cl	11,50	11,47

[1]) Siehe Anmerkung 1 auf S. 51.

III.

Derivate der Kampfokarbonsäure.

1. Kampfokarbonsäureamid.

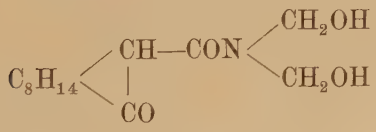


Die Darstellung[1]) des Kampfokarbonsäureamids erfolgt durch Umsetzung von Kampfokarbonsäureester[2]) mit methylalkoholischem Ammoniak. Das Gemisch wird vier bis fünf Stunden im Bombenrohr auf 140°—150° erhitzt. Nach dem Erkalten des Rohres dampft man den Alkohol und Ammoniak auf dem Wasserbade ab und läßt den öligen Rückstand erkalten, wobei er zu einer braunen Masse erstarrt. Durch Umkristallisieren aus Ligroin erhält man das Amid in glänzenden, farblosen Blättchen, die bei 116°—117° schmelzen.

Analyse: 0,1725 g gaben 11,00 ccm N bei 13° und 725 mm

berechnet für $C_{11}H_{17}O_2N$	gefunden
N 7,17	7,18

2. N-Dimethylolkampfokarbonsäureamid.



8,2 ccm Formaldehyd von 37,5% verdünnt man mit etwas Wasser und löst darin nacheinander 1 g Barythydrat und 10 g Kampfokarbonsäureamid unter Erwärmung auf dem Wasserbade auf. Wenn alles gelöst ist, scheidet sich sofort die Methylolverbindung aus, die man zur Umwandlung des Baryts in $BaCO_3$ in einer Schale unter Wasser über Nacht stehen läßt. Dann wird filtriert und mit Wasser gewaschen;

[1]) Privatmitteilung von Herrn Dr. Uhlfelder.

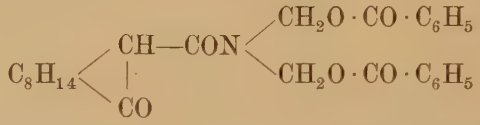
[2]) Brühl, Ber. d. D. chem. Ges. **24**, 3384.

das Waschwasser muß neutral reagieren. Durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhält man den Körper als farblose Nädelchen vom Schmelzpunkt 152°—153°. Über den Schmelzpunkt erhitzt, spaltet er Formaldehyd ab. Die Verbindung ist in Benzol und Äther schwer löslich. Die Ausbeute ist quantitativ.

Analyse: 0,1993 g gaben 0,4473 g CO_2 und 0,1496 g H_2O
0,3584 g „ 17,9 ccm N bei 14° und 719 mm

berechnet für $C_{13}H_{21}O_4N$		gefunden
C	61,17	61,21
H	8,23	8,34
N	5,49	5,56

3. Kampfokarbonsäure-dibenzoyldioxydimethylamid.

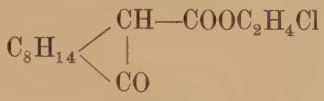


Dieses Präparat wird analog den früher beschriebenen Benzoyloxymethylamidverbindungen dargestellt. 1 g N-Dimethylolkampfokarbonsäureamid wird in ca. 5 g Pyridin gelöst und dazu unter Kühlung 1,1 g (= 2 Mol.) Benzoylchlorid gegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch eine Nacht gestanden hat, gießt man es in Wasser, in welchem sich momentan ein Öl abscheidet. Dies muß mit frischem Wasser oft digeriert werden, bis es fest wird, wozu ca. acht Tage notwendig sind. Dann wird filtriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Der Körper ist mikrokristallinisch, farblos, behält aber einen Stich ins Rötliche bei und schmilzt bei 95°.

Analyse: 0,1082 g gaben 0,2760 g CO_2 und 0,0631 g H_2O
0,1446 g „ 4,4 ccm N bei 20° und 719 mm

berechnet für $C_{27}H_{29}O_6N$		gefunden
C	69,67	69,57
H	6,26	6,48
N	3,02	3,27

4. Kampfokarbonsäurechloräthylester.



Vorbemerkung. Das für die Veresterung verwendete Äthylenchlorhydrin ($HO—CH_2—CH_2—Cl$) wurde nach einem von Ladisch[1]) ausgearbeiteten Verfahren auf folgende Weise dargestellt:

500 g Acetochlorhydrin werden mit 1250 g Wasser solange gekocht, bis das Acetochlorhydrin aufgelöst ist, wozu ca. 1/2 Stunde erforderlich ist. Nach dem Erkalten wird gekühlt und die Lösung mit K_2CO_3 so vorsichtig gesättigt, daß die Temperatur nicht über 5° steigt. Das ausgesalzene Öl wird im Scheidetrichter abgelassen und die wässerige Flüssigkeit dreimal ausgeäthert. Die Ätherlösung, welcher man die abgelassene Portion Äthylenchlorhydrin einverleibt hat, wird mit Na_2SO_4 getrocknet. Dann wird der Äther unter Anwendung des Linnemannschen Aufsatzes vorsichtig abdestilliert und der Rückstand fraktioniert: die erste Fraktion bis 70° wird weggeworfen. Die zweite und die dritte Fraktion werden von 70° bis 123° und von 123°—135° aufgefangen. Was über 135° übergeht, enthält Glykol. Die zweite Fraktion wird dreimal so wie die ursprüngliche Hauptportion fraktioniert und alles, was zwischen 123° und 135° übergeht, vereinigt. Zuletzt wird diese Fraktion noch einmal destilliert und man erhält — nun wird nur aufgefangen, was zwischen 125° und 133° destilliert — 180 bis 190 g Äthylenchlorhydrin.

In 30 g Äthylenchlorhydrin werden 10 g Kampfokarbonsäure aufgelöst, diese Lösung wird in der Kälte mit HCl gesättigt und, mit Chlorcalciumrohr verschlossen, zwei Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Dann wird auf Eis gegossen, der abgeschiedene Ester ausgeäthert, die Ätherlösung mit Soda gewaschen und mit Na_2SO_4 ge-

[1]) Privatmitteilung.

trocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei einem Drucke von 15 mm und einer Temperatur von 190°—191° gehen 6,5 g, d. i. 50% Chloräthylester als eine farblose, sehr schwach kampferartig riechende, dicke Flüssigkeit über.

Analyse: 0,2755 g gaben 0,1543 g Ag Cl

berechnet für $C_{13}H_{19}O_3Cl$		gefunden
Cl	13,73%	13,82%

5. Einwirkung von Diäthylamin und Piperidin auf Kampfokarbonsäurechloräthylester.

2 g Kampfokarbonsäurechloräthylester wurden mit 1,3 g Diäthylamin (= ca. 2 Mol.) im Bombenrohr vier bis fünf Stunden auf 110°—120° erhitzt. Im erkalteten Rohr war die Masse gallertartig erstarrt, bräunlich gefärbt und mit farblosen blätterigen Kriställchen durchsetzt. Um die basischen Bestandteile des Reaktionsgemisches zu isolieren, wurde mit verdünnter HCl angesäuert, doch blieb der allergrößte Teil des Röhreninhaltes als Öl zurück. Der sauren Flüssigkeit wurde dann das ungelöste Öl mit Äther entzogen, welcher nach dem Verdunsten einen nach einigen Tagen erstarrenden Sirup hinterließ. Das Produkt zeigte nach dem Umkristallisieren aus Ligroin, wobei es als farblose Blättchen erhalten wurde, den Schmelzpunkt 60°—61° und konnte als Kampfokarbonsäurediäthylamid identifiziert werden, wie die Analyse zeigte:

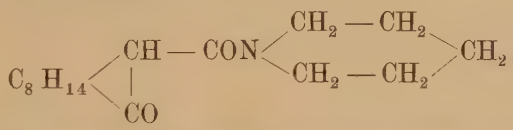
Analyse: 0,1467 g gaben 0,3844 g CO_2 und 0,1322 g H_2O
0,1779 g „ 10,00 ccm N bei 17° und 714 mm

berechnet für $C_{15}H_{25}O_2N$		gefunden
C	71,71	71,46
H	9,96	10,01
N	5,57	6,12

Die obige, ausgeätherte saure Mutterlauge des Diäthylamids wurde mit K_2CO_3 stark alkalisch gemacht, wodurch

sich einige Tropfen eines nach Diäthylamin riechenden Öles abschieden, welches in Äther aufgelöst und getrocknet wurde. Das nach dem Abdestillieren des Äthers und nach dem Verdunsten des beigemengten Diäthylamins zurückgebliebene Öl konnte in Form des Chlorhydrates als Kampfokarbonsäurediäthylaminoäthylester erkannt werden, für welchen weiter unten eine günstigere Darstellungsmethode beschrieben wird.

Der Verlauf der Reaktion zwischen Kampfokarbonsäurechloräthylester und Piperidin unter denselben Bedingungen war der gleiche. Das Hauptprodukt war auch hier das Kampfokarbonsäurepiperidid,



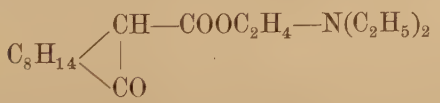
welches ebenfalls aus Ligroin umkristallisiert, schöne farblose Blättchen liefert und bei 101° schmilzt.

Analyse: 0,1503 g gaben 7,4 ccm N bei 11° und 705 mm

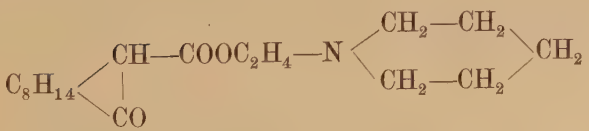
berechnet für $C_{16}H_{25}O_2N$	gefunden
N 5,32 %	5,43 %

Die wenigen Tropfen Öl, die aus der wässerig sauren Flüssigkeit isoliert wurden, erwiesen sich als Kampfokarbonsäurepiperidoäthylester (siehe nächste Beschreibung).

6. Kampfokarbonsäurediäthylaminoäthylester und Kampfokarbonsäurepiperidoäthylester.



und



Ein Teil, durch Umkristallisieren aus Benzol gereinigte Kampfokarbonsäure[1]) wird in zehn Teilen wasser- und alkoholfreiem Chloroform gelöst, dazu $2^1/_2$ Teile Diäthylaminoäthanol gegeben und trockenes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet, währenddessen stets mit Eis zu kühlen ist. Nun wird das Gefäß, mit Chlorcalciumrohr verschlossen, ungefähr eine Woche (mindestens 5 Tage) stehen gelassen und danach der Inhalt in Wasser gegossen. Es bilden sich zwei Schichten: unten das Chloroform, welches die unverestert gebliebene Säure enthält, oben die wässerige, saure Lösung mit den Chlorhydraten des Kampfokarbonsäurediäthylaminoäthylesters und des Diäthylaminoäthanols. Zu dem Gemisch wird im Scheidetrichter viel Äther gegeben, welcher das Chloroform samt der darin gelösten Kampfokarbonsäure aufnimmt. Diese Ätherchloroformlösung trennt man von der wässerigen und überläßt sie dem freiwilligen Verdunsten; dadurch erhält man die unverbrauchte Kampfokarbonsäure zurück, die aus Benzol wieder umkristallisiert wird. Die wässerige Lösung wird unter Kühlung mit K_2CO_3 stark alkalisch gemacht, so daß sich der Ester, gemischt mit überschüssigem Diäthylaminoäthanol, als Öl ausscheidet, welches in Äther aufgenommen wird. Diese Ätherlösung muß vollständig vom Diäthylaminoäthanol durch Waschen mit Wasser, in welchem der basische Alkohol sehr leicht, dagegen der Ester schwer löslich ist, befreit werden, sonst kristallisiert schließlich das Chlorhydrat des Esters nicht. Man muß also so oft auswaschen, unter Nichtbeachtung eventueller Verluste an Ester, bis die schon beim p. Chinolinkarbonsäurediäthylaminoäthylester (Seite 58) erwähnte Farbenreaktion des Waschwassers mit Kupfersulfat nicht mehr eintritt. Dann wird der Äther mit Na_2SO_4 getrocknet und danach abdestilliert. Den als ein farbloses Öl zurückbleibenden basischen Ester löst man in so viel verdünnter Salzsäure, daß die Lösung schwach sauer reagiert und verdunstet dann im Vakuum über Schwefelsäure und

[1]) Dargestellt nach Brühl, Ber. d. D. chem. Ges. **24**, 3384.

Ätznatron. Es hinterbleibt eine harte, weiße Masse, die aus Aceton umkristallisiert wird. Man erhält so das Chlorhydrat des Kampfokarbonsäurediäthylaminoäthylesters in etwas verfilzten Nadeln, die bei 153° unter Zersetzung schmelzen. Die Ausbeute beträgt an reinem Produkt 55% der Theorie. Das Salz ist in Wasser und Alkohol mit größter Leichtigkeit löslich.

Analyse: 0,1384 g gaben 0,3102 g CO_2 und 0,1157 g H_2O
0,1396 g „ 5,8 ccm N bei 20° und 719 mm
0,1693 g verbrauchten 5,2 ccm 1/10 Normalsilberlösung[1])

berechnet für $C_{17}H_{30}O_3NCl$		gefunden
C	61,53	61,13
H	9,04	9,28
N	4,22	4,48
Cl	10,70	10,89

Ganz entsprechend wird der Kampfokarbonsäurepiperidoäthylester dargestellt, dessen Bromhydrat einen nahezu farblosen, in Blättchen kristallisierenden Körper vom Schmelzpunkt 183° darstellt.

IV.

Anhang.

1. Neue Darstellung des Kampfersäuredimethylesters.

$$C_8H_{14}\begin{matrix}\diagup COOCH_3\\ \diagdown COOCH_3\end{matrix}$$

Gelegentlich nicht zu Ende durchgeführter Versuche mit der Kampfersäure benötigte ich den neutralen Kampfersäuredimethylester. Die Ausbeute, welche Brühl[2]) an neutralen

[1]) Siehe Anmerkung 1 auf S. 51.

[2]) Ber. d. D. chem. Ges. **24**, 3408 und **25**, 1796.

Estern nach der gewöhnlichen Methode mit Alkohol und Salzsäure erzielte, läßt viel zu wünschen übrig, indem er im günstigsten Falle nur 25% der Theorie erhielt. Haller und Blanc[1]) schlugen den Weg über das Säurechlorid ein, welches sie mit Methylalkohol umsetzten.

Durch die Anwendung der Dimethylsulfatmethode wird die Darstellungsweise des Kampfersäuredimethylesters sehr vereinfacht und folgendermaßen ausgeführt:

50 g Kampfersäure werden in einem Rundkolben in etwas mehr als der zur Neutralisation nötigen Menge Natronlauge gelöst und dazu unter kräftigem Umschütteln 90—100 g Dimethylsulfat allmählich zugegeben; dabei erwärmt sich die Flüssigkeit von selbst auf ungefähr 40°—50°. Wenn alles Dimethylsulfat eingetragen ist und beim Schütteln die oben schwimmende Ölschicht sich nicht mehr vermehrt, ist die Umsetzung beendigt. Während dieser Operation ist öfter auf alkalische Reaktion zu prüfen und eventuell noch Natronlauge zuzugeben; alsdann wird im Scheidetrichter nochmals mit Natronlauge tüchtig ausgeschüttelt, um das überschüssige Dimethylsulfat zu zerstören. Der Ester wird in Äther aufgenommen, mit Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Verdampfen des Äthers im Vakuum destilliert. Bei einem Drucke von 11 mm und einer Temperatur von 149,5° erhält man 43 g, d. i. 75% der Theorie des neutralen Kampfersäuredimethylesters.[2])

Mit dieser Methode ist es möglich, in wenigen Stunden eine relativ große Menge des Esters darzustellen.

2. Neue Darstellung der Citrodiaminsäure.

Über die Darstellung dieser Säure liegen nur Angaben von Behrmann und Hoffmann[3]) vor, welche dieselbe aus der

[1]) Chem. Zentralbl. 1906, I, 35.

[2]) Jüngst wurde ein Patent angemeldet, welches die beschriebene Darstellungsmethode des Kampfersäuredimethylesters zum Gegenstand hat. Meine Versuche datieren jedoch schon vom Dezember 1905.

[3]) Ber. d. D. chem. Ges. **17**, 2685.

Mutterlauge gewannen, die das Citramid bei seiner Darstellung aus Zitronensäuretrimethylester und Ammoniak hinterläßt. Auf diese Weise erhält man jedoch nur wenig der gewünschten Säure, weshalb ich zu ihrer Darstellung folgenden neuen Weg einschlug auf Grund der Beobachtung verschiedener Forscher, daß die Äthylgruppe der Acetylzitronenanhydridsäure durch Einwirkung von Anilin abgespalten wird.[1])

Acetylzitronenanhydridsäure[2]) wird in der acht- bis zehnfachen Menge sehr starken Ammoniaks (spez. Gew. 0,88) unter Einleitung von gasförmigem Ammoniak allmählich eingetragen und oft umgeschüttelt. Nach zwölfstündigem Stehen wird von ungelösten Teilen abfiltriert, die Lösung auf dem Wasserbade bis zum Sirup eingedunstet und dann, wie Hoffmann und Behrmann es angeben, mit Salpetersäure angesäuert (Prüfung mittels Kongo). Nach Zusatz von Äther trübt sich die Flüssigkeit, welche sich aber nach kurzer Zeit unter Abscheidung farbloser Kristalle klärt. Diese werden aus kochendem Wasser umkristallisiert und schmelzen bei 163°. (In der Literatur 158°.) Entgegen den Angaben der erwähnten Autoren kann man Zitrodiaminsäure mit Wasser kochen, ohne daß eine Spur Ammoniak abgespalten wird, was man sehr empfindlich beweisen kann durch die Reaktion mit Bleiacetat: Zitronensäure gibt damit einen voluminösen Niederschlag, während mit Zitronendiaminsäure keine Fällung eintritt.

---

[1]) Klingemann, Ber. d. D. chem. Ges. **22**, 985 (1889); Easterfield und Sell, Journ. of chem. Soc. **61**, 1006 (1892); Bertram, Ber. d. D. chem. Ges. **38**, 1622 (1905).

[2]) Easterfield, Chem. Soc. **61**, 1003.

Lebenslauf.

Der Verfasser vorliegender Arbeit wurde am 8. Mai 1883 in Kandel (Pfalz) geboren und erwarb sich im Jahre 1902 das Reifezeugnis der großherzoglichen Oberrealschule zu Karlsruhe. Im gleichen Jahre bezog er die Universität München, wo er sich dem Studium der Chemie widmete, und wo er 1904 das Verbandsexamen, 1905 das Doktorandum bestand. Darauf begann er auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. Alfred Einhorn eine wissenschaftliche Untersuchung über die N-Methylolverbindungen einiger Oxysäureamide und über Derivate der p.-Chinolinkarbonsäure und Kampfokarbonsäure, die im März 1907 abgeschlossen wurde und deren Ergebnisse in vorliegender Inaugural-Dissertation beschrieben sind.